

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS TIPO B COMO FACTOR  
PRONÓSTICO A CORTO PLAZO EN LOS ANCIANOS CON  
INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Marisa Covarrubias Esquer**

Bajo la dirección de los doctores

José Manuel Ribera Casado

Pedro Gil Gregorio

Francisco Javier Martín Sánchez

**Madrid, 2013**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS TIPO B COMO  
FACTOR PRONÓSTICO A CORTO PLAZO EN  
LOS ANCIANOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA.**

**TESIS DOCTORAL**

**MARISA COVARRUBIAS ESQUER**

**MADRID. CURSO ACADÉMICO 2011-2012.**

## **DIRECTORES:**

Profesor José Manuel Ribera Casado.  
Catedrático de Geriatria  
Universidad Complutense de Madrid.

Dr. Pedro Gil Gregorio  
Jefe de Servicio de Geriatria  
Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Dr. Francisco Javier Martín-Sánchez.  
Servicio de Urgencias.  
Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

**“ ENVEJECIMIENTO NO ES UN MOMENTO PUNTUAL EN LA  
VIDA DE LAS PERSONAS, SINO EL INSTANTE PRECISO EN  
QUE RENUNCIAMOS A VIVIR ”**

## AGRADECIMIENTOS

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo, a mis directores Profesor D. José Manuel Ribera Casado, Dr. D. Pedro Gil, en especial al Dr. D. Javier Martín-Sánchez, por la orientación, el seguimiento y la supervisión continúa de la misma, pero sobre todo a los tres por la motivación y el apoyo recibido a lo largo de estos años.

Quisiera hacer extensiva mi gratitud a mis compañeros y amigos residentes de Geriatria por ser ellos uno de los motores en mi experiencia dentro de esta Especialidad.

También quiero dar las gracias a mi Madre por apoyar mis sueños, a mi hermano por ayudarme a cumplirlos, a ti Chita por darme esa inquietud de conocer y poder ayudar a las personas mayores. A toda mi familia que es muy grande y sería largo de mencionar pero que cada uno de ellos me ha aportado ese respaldo para llegar hasta aquí.

Un agradecimiento muy especial merece el amor, la comprensión, la paciencia y el ánimo recibidos de mi marido.

A todos ellos, muchas gracias.

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>8</b>
1.1	PUESTA AL DÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.....	10
1.1.1	<i>Situación actual</i> .....	10
1.1.2	<i>El anciano como sujeto de riesgo</i> .....	12
1.2	INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA.....	21
1.2.1	<i>Definición</i> .....	21
1.2.2	<i>Fisiopatología</i> .....	21
1.2.3	<i>Clasificación</i> .....	23
1.2.4	<i>Diagnóstico</i> .....	26
1.2.5	<i>Marcadores pronósticos</i> .....	29
1.2.6	<i>Estratificación de riesgo</i> .....	32
1.3	INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA EN EL PACIENTE ANCIANO .....	39
1.3.1	<i>Modificaciones del Sistema Cardiovascular con el envejecimiento</i> .....	39
1.3.2	<i>Particularidades de la ICA en el anciano</i> .....	42
1.4	LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS TIPO B .....	45
1.4.1	<i>El papel diagnóstico de los PN en la ICA</i> .....	48
1.4.2	<i>El papel pronóstico de los PN en la ICA</i> .....	50
<b>2</b>	<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>55</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>57</b>
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL. ....	57
3.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	57
<b>4</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	<b>59</b>
4.1	DISEÑO DEL ESTUDIO. ....	59
4.2	LUGAR DEL ESTUDIO.....	60
4.3	VARIABLES.....	61
4.4	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	65
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>68</b>
5.1	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO .....	68
5.2	RELACIÓN DEL NTproBNP CON LAS VARIABLES INDEPENDIENTES DEL ESTUDIO. ....	72

5.2.1	<i>Relación del NTproBNP con las características demográficas y clínicas de los pacientes. ....</i>	72
5.2.2	<i>Relación del NT-proBNP con las variables del episodio agudo. ....</i>	74
5.2.3	<i>Relación del NTproBNP con el escenario clínico. ....</i>	75
5.2.4	<i>Relación del NT-proBNP con el síndrome cardiorrenal .....</i>	76
5.3	RELACIONES DEL NT-PROBNP CON LAS VARIABLES RESULTADO	77
5.3.1	<i>Relación del NT-proBNP con el ingreso hospitalario. ....</i>	77
5.3.2	<i>Relación del NT-proBNP con las variables Resultado a 30 días. ...</i>	79
5.3.3	<i>Validación del punto de corte de NT-pro-BNP en relación a mortalidad 30 días. ....</i>	81
5.4	FACTORES QUE DETERMINAN LA ELEVACIÓN DEL NTPROBNP ...	83
5.5	ANÁLISIS MULTIVARIABLE DEL NTPROBNP $\geq 5180$ PG/DL EN FUNCIÓN DE LA MORTALIDAD A 30 DÍAS. ....	84
<b>6</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>86</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>102</b>
<b>8</b>	<b>GLOSARIO .....</b>	<b>105</b>
<b>9</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>108</b>
<b>10</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>122</b>
10.1	ANEXO 1 .....	122
10.2	ANEXO 2 .....	123
10.3	ANEXO 3 .....	124
10.4	ANEXO 4 .....	125

# INTRODUCCION



# 1 INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es uno de los problemas de salud pública más relevantes a nivel mundial. En la última década se han producido avances en el diagnóstico y el tratamiento de la IC, pero continúan aumentando la incidencia y la mortalidad, mientras se reducen en otras enfermedades cardiovasculares <sup>(1)</sup>.

La evaluación de pacientes con sospecha de IC tiene como objetivo principal alcanzar un diagnóstico rápido. También, identificar sujetos de alto y bajo riesgo. A pesar de que la IC es una condición altamente prevalente, presenta ciertas dificultades a la hora de precisar su diagnóstico, monitorizarla y hacer una estratificación pronóstica <sup>(2)</sup>. Cabe añadir que en un elevado número de casos el marco donde se dilucidan estas cuestiones es el de la urgencia hospitalaria.

Con frecuencia los datos clínicos obtenidos con una exploración cuidadosa y el uso de los métodos complementarios adecuados, no alcanzan a delimitar claramente el grado de perturbación funcional existente, por lo que se recurre a “indicadores” o a pruebas de capacidad o eficiencia.

La estratificación del pronóstico de los pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca es compleja, y en muchas ocasiones está influida por aspectos más allá de los puramente cardiológicos. Debe tenerse en cuenta la muy frecuente coexistencia de otros procesos asociados (comorbilidad).

Todo esto ha llevado a interesarse por estudios centrados en el papel diagnóstico y pronóstico que juegan determinados biomarcadores séricos. En España el estudio PICASU objetivó como el NT-proBNP estaba más elevado en los fallecidos intrahospitalariamente y a los 30 días de la consulta en urgencias (SUH)  $p < 0.001$  en ambos casos. Se concluía que era una herramienta útil para predecir a priori la probabilidad de fallecer de un paciente con ICA <sup>(3)</sup>.

Por todo ello tiene interés clínico conocer el papel pronóstico de este biomarcador en la población anciana, un colectivo que, como he mencionado, presenta dificultades añadidas tanto por la comorbilidad asociada, como por la variabilidad en la interpretación de los resultados derivada de los cambios que se han producido en el organismo a lo largo del envejecimiento.

## **1.1 Puesta al día de la Insuficiencia cardiaca congestiva**

### **1.1.1 Situación actual**

En los últimos años la Organización Mundial de la Salud (OMS) está poniendo un énfasis especial en las enfermedades crónicas. Lo justifica por los cambios derivados en la transición epidemiológica mundial desde las enfermedades infecciosas hacia las crónicas degenerativas. Según la OMS, en 2003, 16,7 millones de personas murieron de enfermedades cardiovasculares (ECV) (29,2% de las muertes a nivel mundial). Contrariamente a la creencia generalizada el 80% de las enfermedades cardiovasculares en todo el mundo las muertes tuvieron lugar en los países en desarrollo <sup>(4)</sup>. Así pues, la epidemia de insuficiencia cardiaca no es un problema exclusivo de los países desarrollados.

Omram A. habla de las “pandemias de cambio”, del paso de la infección a las enfermedades degenerativas y provocadas por el hombre <sup>(5)</sup>. Se admite que esta transición se articula en 4 fases. En España y en la mayor parte de los países más ricos del mundo estaríamos en la cuarta fase, conocida como “era de las enfermedades degenerativas demoradas”

Todavía a finales del siglo XX se estimaba que, en 2010, las enfermedades cardiovasculares serían la principal causa de muerte tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo.(Tabla 1).

La ECV es también una causa importante de morbilidad. Al menos 20 millones de personas sobreviven a ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares

cada año. Las fuerzas de la globalización que conducen a la misma industrialización, la urbanización, una dieta poco saludable, el sedentarismo, la obesidad y el tabaquismo, han resultado en la epidemia de ECV en los países en desarrollo, lo que probablemente contribuye a un aumento global en la IC <sup>(4)</sup>.

Tabla 1. Cambios en el ranking de las más importantes causas de muerte de 1990 a 2020. <sup>(6)</sup>

Enfermedad	Rankin	
	1990	2020
<b>Top 15</b>		
Cardiopatía Isquémica	1	1
ECV	2	2
Infección Respiratoria	3	4
Diarreas	4	11
E. Perinatal	5	16
EPOC	6	3
TB	7	7
Sarampión	8	27
Accidente de tráfico	9	6
Cáncer de tráquea, bronquios y pulmón	10	5
Malaria	11	29
Lesiones autolíticas	12	10
Cirrosis	13	12
Cáncer de estómago	14	8
Diabetes Mellitus	15	19
<b>OTRAS</b>		
Violencia	16	14
Lesiones de guerra	20	15
Cáncer de hígado	21	13
VIH	30	9

En Estados Unidos el riesgo de presentar en algún momento insuficiencia cardiaca es del 20% (en blancos) y la prevalencia de la IC sintomática supera los 5 millones. Se trata de algo que es probable que continúe aumentando en los países desarrollados, donde la atención sanitaria ha mejorado la supervivencia con enfermedades cardiovasculares tales como el infarto de miocardio y la propia IC.

### **1.1.2 El anciano como sujeto de riesgo**

La Insuficiencia Cardiaca constituye un problema clínico de primer orden en geriatría y puede ser incluido con toda propiedad entre los llamados grandes síndromes geriátricos.

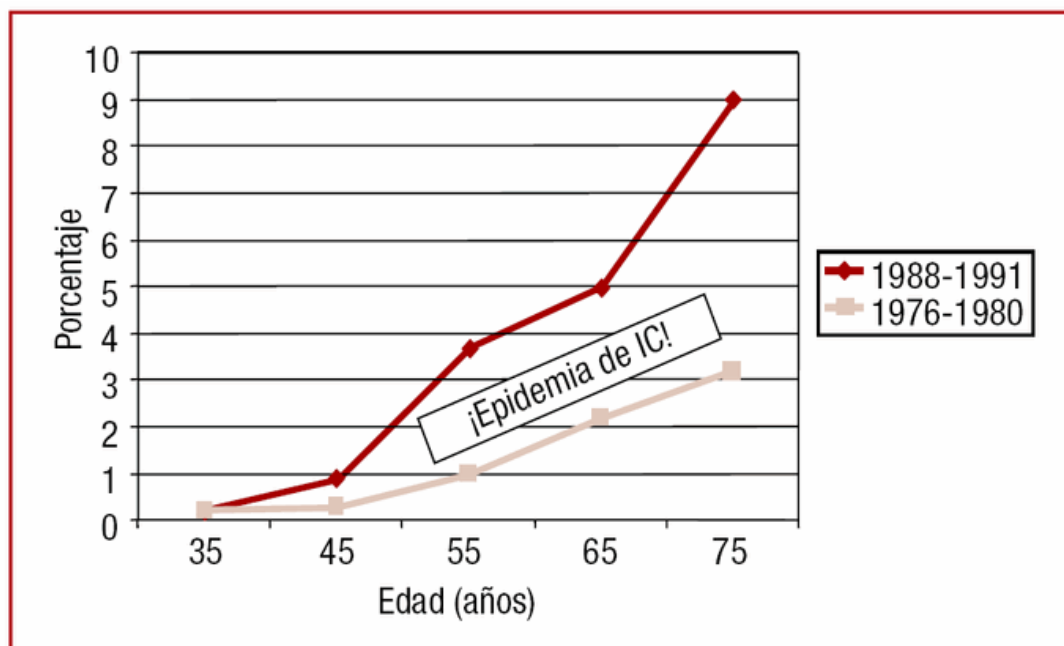
- Por la edad de aparición de su primer episodio, cada vez más alta y que se ha elevado por término medio unos veinte años en el curso de las últimas décadas.
- Por el hecho de ser una vía terminal común para muchas enfermedades cardiacas de alta prevalencia en la edad avanzada, fundamentalmente para la hipertensión arterial (HTA) y la Cardiopatía Isquémica (CI).
- Por la posibilidad de convertirse en una causa importante de limitaciones funcionales favorecedoras de incapacidad, a lo que contribuye la presencia habitual de patologías asociadas.
- Por la existencia de factores precipitantes conocidos como pueden ser la infecciones recurrentes o el incumplimiento terapéutico

- Por su tendencia a la cronicidad, lo que hace más complejo su manejo a largo plazo y obliga con frecuencia a algo tan consustancial en geriatría como es la atención al paciente por parte de un equipo interdisciplinar.

A todo lo anterior habría que añadir las enormes implicaciones económicas que conlleva este proceso.<sup>(7)</sup>

## PREVALENCIA

La prevalencia de IC está aumentando en las últimas décadas hasta convertirse en una auténtica epidemia tal como señalan los datos del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (Figura 1).<sup>(8)</sup>



**Figura 1.** Evolución temporal de la prevalencia de insuficiencia cardiaca en Estados Unidos (datos del estudio NHANES), por grupos de edad. Adaptada de McMurray y Stewart.

En cuanto a la prevalencia la American Heart Association (AHA) estima que existen 5,8 millones de personas con IC en Estados Unidos hasta el 2006. Lo que estima un aproximado de 23 millones pacientes con IC en todo el mundo. A ello contribuye el progresivo envejecimiento de la población, la mayor supervivencia tras el infarto agudo de miocardio, el mejor control de la hipertensión arterial y el desarrollo de tratamientos más eficaces para la propia IC (IECAs, ARA-2, BB, mejoras quirúrgicas, etc.).<sup>(8)</sup>

## INCIDENCIA

Los datos más completos sobre incidencia de IC, los del estudio Framingham, muestran como se duplica la misma cada década de vida, más en las mujeres que en hombres (Tabla 2).<sup>(9)</sup>

Edad	Incidencia por cada 1000	
	Hombres	Mujeres
45 a 54	2	1
55 a 64	4	2
65 a 74	9	6
75 a 84	18	12
85 a 94	39	31

**Tabla 2. Incidencia de IC in el estudio de Framingham: 44 años de seguimiento**

Se trata, pues, de una afección que aumenta con la edad y alcanza el 1% al año en los sujetos mayores de 65 años, además de ser un trastorno progresivo y letal. A nivel mundial la llamada epidemia de obesidad y diabetes tipo 2, potentes factores de riesgo de la IC, contribuye a aumentar esta incidencia.

## **SUPERVIVENCIA Y MORTALIDAD**

De acuerdo con los datos de Framingham la supervivencia es de alrededor del 50% a los 5 años del diagnóstico, lo que la convierte en similar a la de muchos cánceres. Siempre es menor en los pacientes más ancianos, en las fases avanzadas de la enfermedad y en los sujetos con mayor comorbilidad.

La mortalidad por insuficiencia cardiaca se calcula a partir de los datos de los certificados de defunción y suele estar subestimada porque las normas de codificación de la mortalidad priorizan la asignación de la causa de muerte a la cardiopatía isquémica antes que a la IC.

La mortalidad por insuficiencia cardiaca ha descendido progresivamente, en ambos sexos, desde 1977 hasta la actualidad, aunque se encuentra estabilizada en las personas de 85 años o más. A pesar del descenso de las tasas de mortalidad, el número total de defunciones por insuficiencia cardiaca ha aumentado entre las mujeres en el periodo de 1980-2000. Debido al incremento del tamaño de la población y a su envejecimiento progresivo <sup>(10)</sup>.



Las tendencias decrecientes en la mortalidad por IC observadas en España son consistentes con las halladas en Canadá, Estados Unidos y en países latinoamericanos como Argentina. (Tabla 3). Es probable que esta tendencia sea una manifestación más del descenso de la mortalidad por el conjunto de las enfermedades cardiovasculares, pero probablemente se debe también a la priorización de otras causas de muerte cardiovascular por delante de IC en los certificados médicos de defunción. <sup>(11)</sup>

<b>Periodo</b>	Mortalidad a 1 año Hombres	Mortalidad a 1 año Mujeres	Mortalidad a 5 años hombres	Mortalidad a 5 años mujeres
1950-1969	30	28	70	57
1970-1979	41	28	75	59
1980-1989	33	27	65	51
1990-1999	28	24	59	45
<b>Tabla 3. Edad ajustada a mortalidad (%) después de episodio de IC en hombres y mujeres de 65-74 años en el estudio de Framingham durante el periodo de 1950 a 1999.</b>				

La mortalidad al año del diagnóstico ronda el 20%, y supera el 40% a los 5 años. Un estudio en nuestro propio servicio a mitad de los años noventa indicaba que en una población en torno a los 75 años en el momento de su diagnóstico la mortalidad a los 5 años se aproximaba a los dos tercios de pacientes. <sup>(12)</sup> En pacientes ancianos se estima que más del 80% de los varones y del 70% de las mujeres habrán fallecido a los 8 años del diagnóstico.

<sup>(13)</sup>

Algunos estudios indican que los pacientes con insuficiencia cardíaca relativamente leve son más susceptibles a arritmias y muerte súbita cardíaca,

mientras que los pacientes en etapas más avanzadas de la enfermedad (NYHA III y IV) con frecuencia mueren por disfunción ventricular.

La prevalencia, la incidencia y la mortalidad por IC son algo superiores en los varones que en las mujeres. Sin embargo, dado que los tres indicadores aumentan mucho con la edad, y que en las edades muy avanzadas hay más mujeres que varones, el número total de caos y de defunciones por IC es mayor en las mujeres.

## **HOSPITALIZACIONES**

Una medida complementaria de la prevalencia que orienta acerca de la carga asistencial de este problema de salud, son las hospitalizaciones por IC, ya que una parte importante de los costes asistenciales en la insuficiencia cardiaca se produce con motivo de las hospitalizaciones. Además se trata de uno de los problemas médicos que genera un mayor número de reingresos hospitalarios.

En España se producen cerca de 80,000 ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca cada año.<sup>(8)</sup> Al igual que en otros países desarrollados, la insuficiencia cardiaca es la primera causa de hospitalización en el área médica en mayores de 65 años, por delante de la enfermedad coronaria, del ictus e incluso de la patología infecciosa aguda, dando lugar aproximadamente el 5% de todas las hospitalizaciones. Los ingresos muestran un claro patrón estacional y son más frecuentes en invierno que en verano. Es más frecuente entre las mujeres que entre los varones.

## **COSTES**

La prevención de la insuficiencia cardíaca (IC) es una necesidad urgente de salud pública con repercusiones a nivel nacional y global. De acuerdo con la American Heart Association (AHA), se estima que 550.000 nuevos casos cada año. Más de 5 millones de estadounidenses tienen insuficiencia cardíaca. Entre los beneficiarios de Medicare, la IC es la principal causa de hospitalización. En 2007, la AHA estima el gasto en IC en 33 millones de dólares.<sup>(4)</sup>

## **PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS**

Conocer la epidemiología de una enfermedad está condicionado por unos buenos criterios diagnósticos. En las primeras publicaciones sólo se utilizaron criterios clínicos relativamente inespecíficos, en particular signos y síntomas como la disnea y los edemas, lo que hacía subestimar el problema de la disfunción ventricular u otros procesos subclínicos. La carencia de buenos criterios diagnósticos y la ausencia hasta hace relativamente poco de tratamiento eficaces ha condicionado un mal conocimiento de la epidemiología de la enfermedad al compararla con otros procesos cardiovasculares.

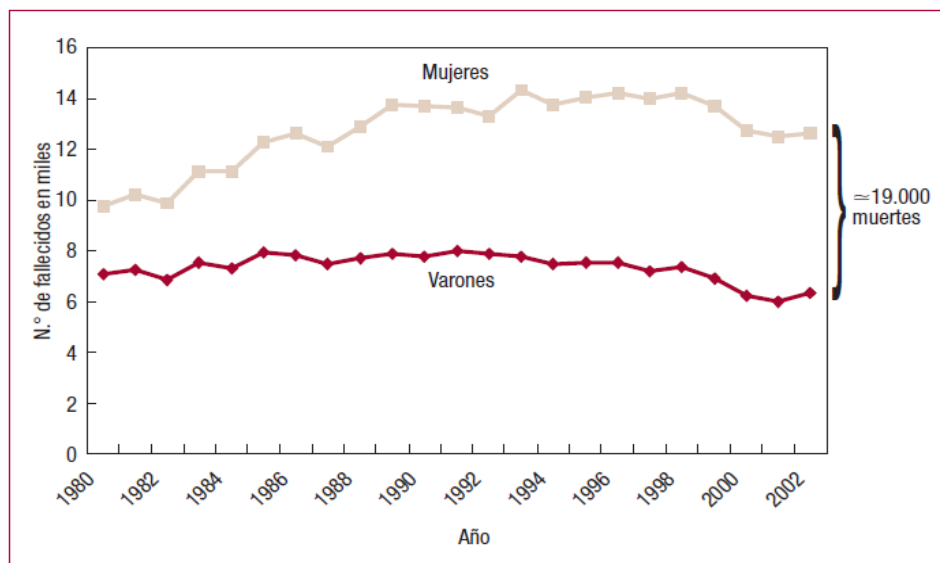
Existen pocos estudios que especifiquen si la función sistólica del ventrículo izquierdo estaba preservada según los resultados ecocardiográficos. A ello contribuye la imprecisión para establecer un punto de corte para la fracción de eyección ventricular que define la disfunción sistólica. Se suele situar entre el 30 y el 50%. Los diferentes estudios sugieren que aproximadamente la mitad

de los ancianos con IC tienen una función sistólica normal o sólo ligeramente alterada.

Hasta hace poco se creía que la IC diastólica tenía mejor pronóstico que la sistólica, en especial en ancianos, pero se han obtenido evidencias de que el pronóstico a largo plazo es similar. <sup>(14)</sup> <sup>(15)</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA EN ESPAÑA

En población general, en España, como en otros países occidentales, al menos un 2% de los individuos con edad superior a 40 años padece IC; esta frecuencia aumenta con la edad, y llega al 6-10% en los mayores de 60-70 años. Es la tercera causa de muerte cardiovascular en el país, detrás de la cardiopatía isquémica y de la enfermedad cerebrovascular. <sup>(10)</sup> El número de fallecidos en España por IC en 2002 supera las 19000, muertes, siendo claramente mayor en mujeres. (Figura 2).



**Figura 2. Número de fallecidos por insuficiencia cardíaca en España en el período 1980-2002. Adaptada de INE.**

En 2003 fue causa de casi 20,000 fallecimientos sobre 385,000, lo que supuso el 5,2% del total (el 3,3 % en varones y el 7,1% en mujeres) y el 15,3% de las de origen cardiovascular. Datos similares aporta el INE en 2004. (Tabla 4)

<b>Número de defunciones según las principales causas de muerte y sexo. Año 2004</b>			
	<b>Total</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>
<b>Total enfermedades</b>	<b>371.934</b>	<b>194.928</b>	<b>177.006</b>
Enfermedades isquémicas del corazón	38.840	21.898	16.942
Enfermedades cerebrovasculares	34.250	14.201	20.049
Insuficiencia cardíaca	19.123	6.553	12.570
Cáncer de bronquios y pulmón	19.065	16.632	2.433
Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores	15.517	11.583	3.934
Demencia	11.039	3.469	7.570
Diabetes	9.966	3.924	6.042
Cáncer de colon	9.803	5.543	4.260
Enfermedad de Alzheimer	8.013	2.519	5.494
Neumonía	7.356	3.847	3.509
Enfermedad hipertensiva	6.206	1.965	4.241
Cáncer de mama de la mujer	5.833	---	5.833
Cáncer de estómago	5.811	3.611	2.200
Insuficiencia renal	5.705	2.808	2.897
Cáncer de próstata	5.694	5.694	---
Accidentes de tráfico	4.867	3.730	1.137

**Tabla 4. Número de defunciones en 2004 según INE.**

En general, la literatura en la última década está poniendo de manifiesto de manera reiterada las ventajas de un diagnóstico más específico, así como el inicio de un tratamiento dirigido, en términos de eficacia terapéutica. Ventajas, también, en lo que respecta al número de ingresos y a los parámetros relacionados con la calidad de vida e incluso con la supervivencia.

Las evidencias de la bibliografía sugieren que así como la supervivencia de la IC está mejorando, la incidencia, sin embargo, no desciende de forma apreciable.<sup>(10)</sup>

## **1.2 INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA**

### **1.2.1 Definición**

Debido a que la Insuficiencia Cardíaca Aguda (ICA) se presenta en una población muy heterogénea de pacientes resulta difícil establecer una definición aceptada universalmente. En la guía clínica de la Sociedad Europea de 2008, <sup>(16)</sup> se define como la rápida aparición de los signos y síntomas de una función cardíaca anormal, que requieren un manejo urgente. El término se utiliza para designar a la IC de novo o a la descompensación de la IC Crónica.

Además surgen propuestas que apoyan la visión simplista que considera una ICA equivalente a una sobrecarga de líquidos. La ICA también se ha definido como un conjunto de síndromes clínicos con diferentes mecanismos fisiopatológicos. Se ha hablado de una descompensación aguda de una ICC (DAICC). También de fallo vascular agudo, cuyo inicio es un incremento de la resistencia vascular periférica, sobreimpuesta o no al deterioro de la contractilidad, que genera una redistribución desde la circulación periférica hacia la pulmonar <sup>(1)</sup>

### **1.2.2 Fisiopatología**

Habría que establecer diferenciación entre la descompensación aguda de una ICC (DAICC) y el llamado fallo vascular agudo, cuyo inicio es un incremento de la resistencia vascular periférica, sobreimpuesta o no al deterioro de la

contractilidad y que genera una redistribución desde la circulación periférica hacia la pulmonar. El estudio ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) <sup>(17)</sup> describe esta forma como la más común de ICA en la población general. Este hecho tiene especial importancia, pues obliga a centrar el tratamiento en el perfil fisiopatológico dominante, lejos del uso generalizado e indiscriminado de diuréticos. <sup>(18)</sup>

Es muy importante tomar en consideración que prácticamente siempre vamos a encontrar factores precipitantes ajenos, en muchos casos, al propio aparato CV. Entre ellos cabe destacar:

- a) Un aumento de la poscarga secundario a hipertensión sistémica o pulmonar
- b) Aumento de la precarga por sobrecarga de volumen o retención de líquidos
- c) Insuficiencia circulatoria similar a los estados de elevado gasto cardiaco, como infección, anemia o tirotoxicosis.

En cuanto a la DAICC los factores que pueden precipitarla con mayor frecuencia son: el incumplimiento terapéutico, el uso de fármacos como AINES, inhibidores de la COX y tiazolidinendionas y la aparición “ex novo” de algún trastorno del ritmo como la fibrilación auricular. <sup>(16)</sup>

La ICA se caracteriza generalmente por congestión pulmonar, aunque en algunos pacientes la presentación clínica puede estar dominada por un gasto cardiaco reducido e hipoperfusión tisular.

### 1.2.3 Clasificación

La presentación clínica de la ICA refleja un amplio espectro de entidades para las que cualquier clasificación resultaría incompleta. La Guía de la práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) presenta 6 categorías:

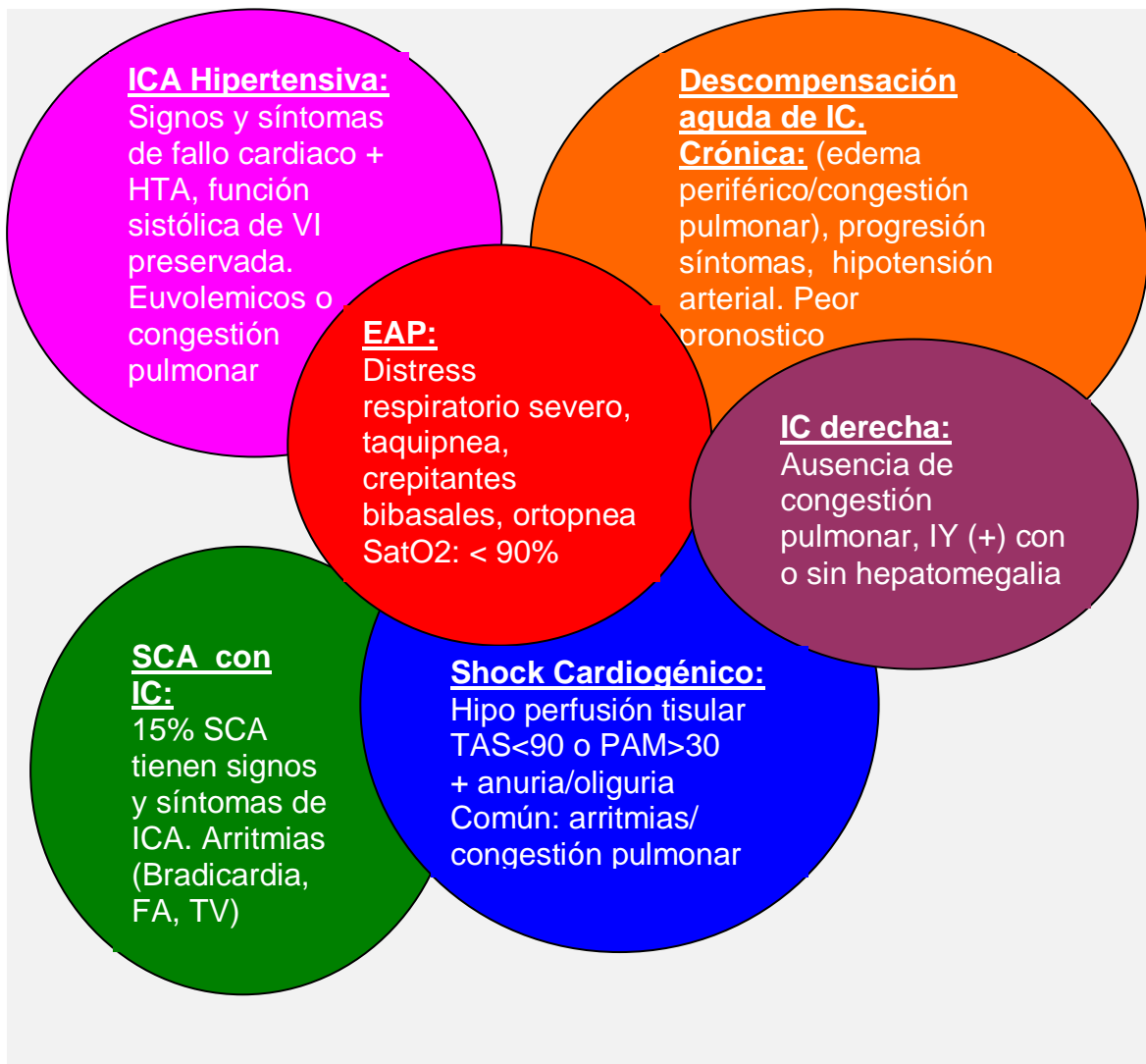
- **IC hipertensiva:** los pacientes pueden presentar euvolemia o hipervolemia frecuentemente con signos de congestión pulmonar pero no sistémica. Buena respuesta a tratamiento y la mortalidad hospitalaria baja.
- **Descompensación de IC crónica:** historia de empeoramiento progresivo, existe congestión sistémica y pulmonar. Una presión sanguínea baja en el ingreso se asocia a mal pronóstico.
- **IC derecha aislada:** cuadro de bajo gasto cardíaco, ausencia de congestión pulmonar con aumento de la presión venosa yugular, con o sin hepatomegalia, y bajas presiones de llenado ventricular izquierdo.
- **ICA y SCA:** aproximadamente un 15% de los pacientes con SCA tiene signos de ICA. Frecuentemente se asocian a una arritmia (bradicardia, FA, TV) que la precipita.
- **Edema pulmonar:** con trabajo respiratorio grave, taquipnea y ortopnea y estertores pulmonares. La SaO<sub>2</sub> suele ser <90%.
- **Shock cardiogénico:** es la evidencia de hipoperfusión tisular inducida por IC tras la adecuada corrección de la precarga y de arritmias importantes. PAS <90mmHg, caída de la TAS >30mmHg y oligoanuria (<0,5 ml/kg/h) o anuria.

En cualquiera de los dos grupos descritos la presencia o ausencia de cardiopatía isquémica determina el manejo terapéutico inicial, hospitalario



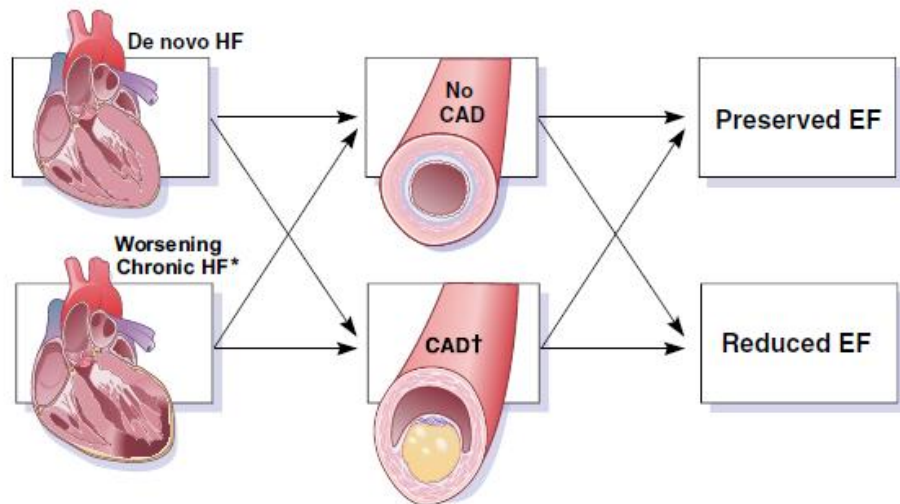
y al alta. La fracción de eyección (FE) influye también tanto en el manejo inicial como en el alta. Aproximadamente un 80% de pacientes con DAICC son hospitalizados y del 5-10% tienen ICC avanzada.

Figura 5. Clasificación clínica de ICA. Modificada a partir de Filipatos et al. 2001



La ICA de novo se puede subdividir entre pacientes los que tienen factores de riesgo como HTA, Cardiopatía Isquémica y los que no tienen evidencia de disfunción estructural. <sup>(19)</sup> Es decir según la fracción de eyección este preservada o reducida (Figura 4).

En las unidades de cuidados cardiacos intensivos se utilizan varias clasificaciones de la ICA. La clasificación de de Forrester que se basa en los signos clínicos y en las características hemodinámicas tras el IAM.



**Figura 4.** Clasificación Clínica General. Rob Flewell. CAD: coronary artery disease. EF: ejection

Además la clasificación de KILLIP se basa en los signos clínicos secundarios a un infarto agudo de miocardio. (Tabla 5).

Tabla 5. Clasificación de Killip	
Estadio I	Sin IC. Sin signos clínicos de descompensación cardiaca.
Estadio II	IC. Congestión pulmonar con estertores húmedos en la mitad inferior de los campos pulmonares.
Estadio III	IC Severa. Edema pulmonar franco con estertores en todos los campos pulmonares.
Estadio IV	Shock cardiogénico. TAS<90mmHg. Oligoanuria, cianosis y sudoración.

Los SCA son la causa más frecuente de un nuevo episodio de ICA. La mortalidad intrahospitalaria es particularmente elevada en pacientes con evidencia de shock cardiogénico (del 40 al 60%). Por el contrario los pacientes con IC hipertensiva tienen una mortalidad intrahospitalaria baja, normalmente sobreviven al episodio y son dados de alta asintomáticos.<sup>(16)</sup>

Un análisis de mortalidad y factores de riesgo sobre los datos de la encuesta europea de insuficiencia cardiaca (EuroHeart Survey on Heart Failure) se presento en el Congreso de la ESC (Viena, Septiembre de 2007). Excluyendo el shock cardiogénico, la mortalidad hospitalaria de la descompensación aguda de insuficiencia cardiaca crónica (DAICC) fue del 5,3%.<sup>(20)</sup>

El riesgo de muerte se relaciono con sencillas variables clínicas: edad, presión arterial sistólica, insuficiencia renal, signos de hipoperfusión periférica y un síndrome coronario agudo como factor precipitante.<sup>(1)</sup>

#### **1.2.4 Diagnóstico**

El diagnóstico de ICA se basa en la clínica y confirma mediante la realización de diversos estudios complementarios (ECG, RX. Tórax, ecocardiografía y pruebas de laboratorio, con gasometría y biomarcadores específicos).

La evaluación inicial debe hacerse a partir de una buena historia clínica y exploración física, que incluya la evaluación de la perfusión periférica, la temperatura y la presión venosa. Se debe realizar la auscultación cardiaca para

detectar soplos sistólicos y diastólicos, así como la presencia de tercer y cuarto ruido. La insuficiencia mitral es extremadamente frecuente en la fase aguda. La congestión pulmonar se detecta mediante la auscultación torácica, con presencia de estertores bibasales generalmente con broncoconstricción en los campos pulmonares que suele indicar una elevación de las presiones de llenado del hemicardio izquierdo. Las presiones de llenado del corazón derecho se valoran mediante la evaluación del llenado venoso yugular.

El *electrocardiograma* proporciona información fundamental sobre la frecuencia y el ritmo cardiacos, la conducción y en muchas ocasiones, la etiología de la enfermedad. El ECG puede indicar cambios isquémicos del segmento ST compatibles con infarto de miocardio, con o sin elevación del ST. Las ondas Q indican un infarto transmural previo.

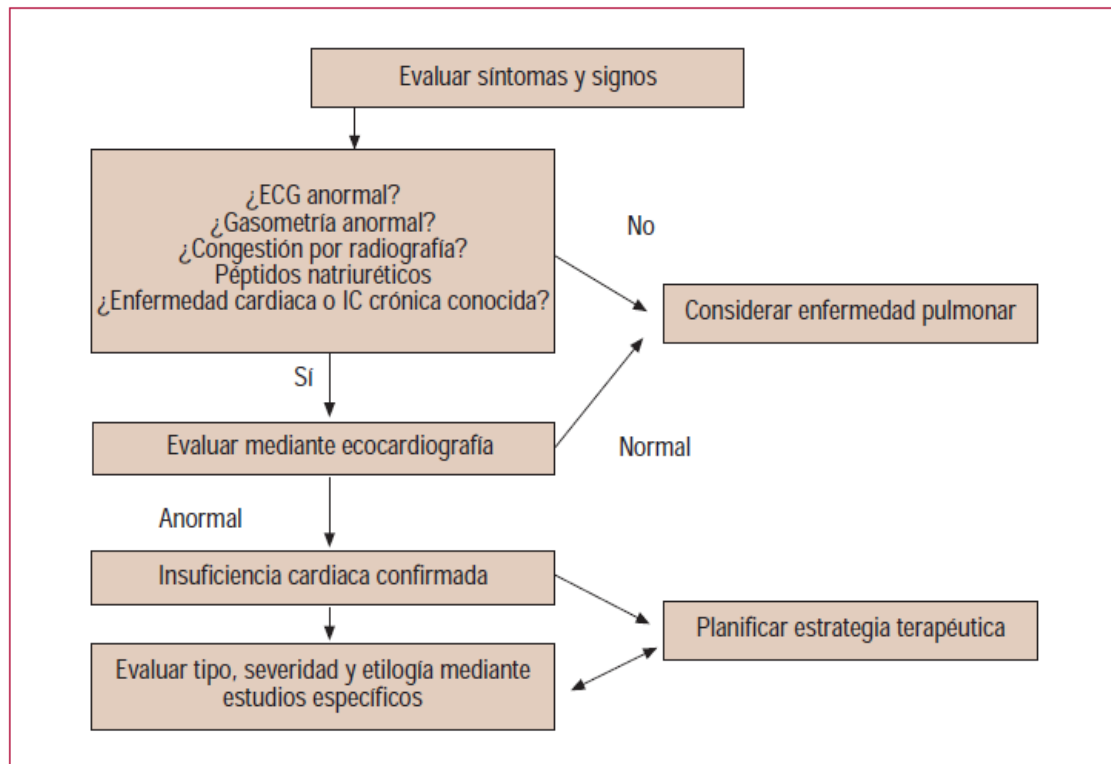
La *radiografía de tórax* se realiza para valorar el grado de congestión pulmonar y otras posibles alteraciones como la presencia de cardiomegalia, derrame pleural o infiltrados neumónicos. La *gasometría arterial* permite valorar la oxigenación (pO<sub>2</sub>), la función respiratoria (pCO<sub>2</sub>) y el equilibrio acidobase. La acidosis producida por una mala perfusión tisular o por la retención de CO<sub>2</sub> se asocia a un mal pronóstico.

Las *pruebas de laboratorio* incluyen hemograma completo, bioquímica con determinación de sodio, potasio, urea, creatinina, glucosa, albúmina, enzimas hepáticas y coagulación. En cuanto a los biomarcadores la determinación de los péptidos natriuréticos de tipo B (BNP y NTpro-BNP) durante la fase aguda

de la enfermedad tiene un valor predictivo negativo y razonable para la exclusión de la ICA. No hay consenso sobre los valores de referencia en ICA.

La *ecocardiografía* con doppler es una herramienta para la evaluación de los cambios funcionales y estructurales subyacentes o asociados a la ICA. En cuanto a la monitorización invasiva se recomienda una vía venosa central para la administración de fluidos y fármacos y para la monitorización de la presión venosa central (Grado de recomendación IIa). Si se sospecha cardiopatía isquemia (angina inestable o SCA), está indicada la angiografía coronaria, siempre que no haya contraindicaciones a la misma. El algoritmo diagnóstico es similar para la ICA de novo y para una DAICC. (Figura 5).

**Figura 5. Algoritmo diagnóstico de ICA. (Guía Práctica clínica 2008).**



Los criterios de gravedad que pueden determinar el ingreso hospitalario en un paciente con un episodio de ICA depende de factores como las características de presentación, la inestabilidad del paciente, la respuesta al tratamiento inicial y la presencia de factores de mal pronóstico, demográficos, clínicos, bioquímicos, electrofisiológicos, funcionales y de imagen. Sobre este tema me extenderé más adelante.

#### **1.2.5 Marcadores pronósticos**

La evaluación de pacientes con sospecha de IC tiene como objetivos básicos un diagnóstico rápido y, al mismo tiempo, identificar sujetos de alto y bajo riesgo. A pesar que la IC es una condición altamente prevalente, presenta ciertas limitaciones en el diagnóstico, en la monitorización y en la estratificación pronóstica. <sup>(2)</sup>

Con frecuencia los datos clínicos obtenidos con una adecuada semiología y uso de adecuados métodos complementarios, no alcanzan a delimitar claramente el grado de perturbación funcional existente, por lo que se recurre a “indicadores” o a pruebas de capacidad o eficiencia. La estratificación del pronóstico de los pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca es compleja, y, como queda dicho, en muchas ocasiones está influida por aspectos ajenos al corazón como la comorbilidad.

En todo caso existen indicadores que permiten evaluar el estado evolutivo de la afección. Se pueden agrupar en distintas categorías:

A) Datos clínicos y alteraciones funcionales cuya presencia sugiere una mayor gravedad (NYHA, FE, HTP, Cardiomegalia, VO<sub>2</sub> reducido)

B) Alteraciones neurohormonales y humorales (PN, troponina, PCR)

C) Presencia de arritmias (FA, TV)

Para Hermann los más importantes indicadores pronósticos en la IC son el nivel plasmático de Na, el de Péptido Natriurético tipo B (BNP), la Fracción de Eyección (FE), el consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) pico, la edad y los antecedentes de arritmias ventriculares sintomáticas (Tabla 6).<sup>(21)</sup>

<b>Tabla 6. Condiciones que se relacionan con peor pronóstico en IC</b>		
<b>Demográficas</b>	<b>Clínicas</b>	<b>Electrofisiológicas</b>
<b>Edad avanzada*</b> Etiología isquémica Paro cardíaco reanimado IRC DM Anemia EPOC Depresión	<b>Hipotensión*</b> NYHA III-IV* Ingreso reciente Taquicardia Estertores pulmonares Estenosis aórtica IMC bajo SAOS	Taquicardia Ondas Q QRS anchos HVI Arritmias ventriculares FC reducida FA
<b>Funcionales</b>	<b>Bioquímicas</b>	<b>Técnicas de imagen</b>
VO <sub>2</sub> máx reducido Escasa distancia en 6m Aumento VE/VCO <sub>2</sub>	<b>Elevación de BNP/NTproBNP*</b> <b>Hiponatremia*</b> Elevación de troponinas <b>Elevación de Urea/Creatinina</b> Anemia Hiperuricemia	Cardiomegalia FEVI reducida HTP Disfunción ventricular derecha

Pero además de lo cardiológico, la evolución clínica y la mortalidad de estos pacientes es producto de una combinación de factores biológicos, funcionales, psicológicos y ambientales. Existen estudios como el **EFFEFFECT score**, un modelo de pronóstico clínico basado en los parámetros fisiológicos, comorbilidad y pruebas de laboratorio, que fue validado en dos cohortes de pacientes con una edad media superior a los de 75 años. Se realizó en Ontario, Canadá con 4031 pacientes seguidos durante 4 años. <sup>(22)</sup>

Un análisis multivariable del registro nacional (**ADHERE**) utilizando un modelo de regresión que combina la información sobre el nitrógeno de urea en sangre (BUN), la presión arterial sistólica (PAS), la frecuencia cardíaca, y la edad. Otorgando un riesgo bajo-medio-alto. Este estudio se realizó como un modelo sencillo que ayude al clínico a la estratificación pronóstica y como herramienta para predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes con IC. <sup>(23)</sup>

A pesar de estos esfuerzos la información recibida está condicionada directamente con la fisiopatología de la IC, y el pronóstico de los pacientes mayores con enfermedades crónicas está muy determinado por la comorbilidad, el estado funcional, el estado nutricional, el tratamiento, y otros factores no directamente relacionados con la enfermedad. <sup>(24)</sup>

Un estudio multicéntrico realizado en España en 2008 incluyó el índice de Barthel como variante independiente de mortalidad. A mayor dependencia funcional (I. Barthel <60) mayor mortalidad. <sup>(25)</sup> Otro estudio con un reducido número de pacientes muestra como principales predictores de mortalidad la fragilidad y la clase funcional de la NYHA. <sup>(26)</sup>



En otro estudio, con un seguimiento a 4 años, que compara pacientes jóvenes con mayores, los de más de 75 años tuvieron peor pronóstico. Pero algunas de las conclusiones no fueron las esperadas. Por ejemplo, la FE menor del 50%, fue un potente predictor de mortalidad a largo plazo en las personas jóvenes, no en los mayores. Aún así la FE conservada no disminuye la mortalidad.

Estos hallazgos sugieren la existencia de mecanismos diferentes en pacientes jóvenes y mayores con IC aguda y que deberíamos enfocarnos es la estratificación de riesgo en mayores. <sup>(27)</sup>

El anciano es en muchos casos una persona de salud "frágil", que sufre distintas enfermedades. Se considera "fragilidad" cuando hay acumulación de deficiencias de distintos órganos, o tal como señala Fried, pérdida de peso de 4,5 kg o más en el pasado último año, sensación de agotamiento marcado, poca fuerza de prensión en el "*grip test*", marcha enlentecida y escasa actividad física. <sup>(28)</sup>

#### **1.2.6 Estratificación de riesgo**

Se han publicado estudios en diferentes cohortes de pacientes mayores donde se realiza una valoración multidimensional y una valoración geriátrica integral. Un estudio prospectivo en 376 pacientes mayores de 65 años seguidos durante 1 mes permitió construir un «índice pronóstico multidimensional» que incluía variables de estado funcional, cognitivo, comorbilidades, estado nutricional, medicaciones y soporte social. <sup>(29)</sup> La capacidad discriminativa de dicho índice fue superior, especialmente en varones, a la de otras escalas más utilizadas, como la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) (Tabla 7)

**Tabla 7. Características de pacientes divididos de acuerdo a género**

	N= 376	H= 163	M=213	Valor P
Pacientes	100	43,4	56,6	
Edad	80,5±7,3	80,1± 7,8	80,8 ± 6,9	0,335
Valor MPI	0,44 ± 3,1	0,39 ± 0,16	0,48 ± 0,19	<b>0,000</b>
<b>Nivel educativo</b>	4,1 ± 3,1	5,0 ± 3,7	3,4 ± 2,5	<b>0,000</b>
<b>ABVD</b>	4,0 ± 2,1	4,5 ± 1,9	3,4 ± 2,5	<b>0,000</b>
<b>Act. Instrum</b>	3,4 ± 2,7	3,8 ± 2,5	3,1 ± 2,8	<b>0,020</b>
<b>SPMSQ</b>	2,1 ± 2,1	1,67 ± 2,0	2,44 ± 2,1	<b>0,001</b>
<b>Exton-Smith score</b>	15,6 ±3,0	16,2 ± 2,8	15,1 ± 3,1	<b>0,001</b>
Comorbilidades CIRS-CI score	3,6 ± 1,7	3,5 ± 1,8	3,6 ± 1,6	0,433
<b>MNA</b>	21,5 ± 4,5	22,6 ± 4,1	20,7 ± 4,6	<b>0,000</b>
Nº. Fármacos	5,7 ± 2,6	5,8 ± 2,7	5,6 ± 2,6	0,314
<b>Enf. Coronaria</b>	60 (15,9)	39 ( 23,9)	21 ( 9,8 )	<b>0,000</b>
Cardiomiopatía no isquémica	183 ( 48,6)	79 ( 48,4)	104 ( 48,8)	0,928
Fibrilación Auricular	226 (60,1)	105 (64,4)	121 (56,8)	0,205
HTA	214 ( 56,9)	84 ( 51,3)	130 (61,0)	0,066
DM	106 (28,1)	47 (28,8)	59 (27,6)	0,992
Fracción de eyección	47,9 ± 13	45,6 ± 2,6	49,7 ±13,2	0,083
FE conservada	115 ( 30,5)	48 (29,4)	67 ( 31,4)	0,760
Hiponatremia	43 (11,4)	18(11)	25 ( 11,7)	0,890
Anemia	174 (46,3)	66 ( 40,5)	108 ( 50,7)	0,062
Disminución de función renal	221 ( 58,7)	87 ( 53,4)	134 ( 62,9)	0,083
TAS	138,8 ± 21,3	133,6 ±19,7	135,7 ± 22,4	0,334
<b>Mortalidad</b>	36 ( 9,6)	22 ( 13,5)	14 (6,6)	<b>0,038</b>
Los datos son presentados en DE o n (%)Niveles de Na <136 meq/mL; Hemoglobina <12 g/dL; ClCr <60 mL/min				

Datos traducidos del Circ Heart Fail. 2010

Como se muestra en la Tabla 7, las mujeres tuvieron significativamente peor valoración tanto de actividades Básicas, como actividades Instrumentales, en el MNA, nivel educativo, en la escala de Exton-Smith, y un mejor rendimiento en el Cuestionario Corto Mental (SPMSQ) que los hombres.

<b>Tabla 7a. Características en hombres de acuerdo al grado de MPI</b>				
	MPI			
Características	Bajo riesgo	Riesgo Moderado	Alto Riesgo	Valor de P
Pacientes	72 (44,2)	72 ( 44,2)	19 (11,7)	
Valor MPI	0,22 ± 0,07	0,46 ± 0,08	0,75 ± 0,08	
<b>Edad</b>	<b>78,2 ± 7,8</b>	<b>80,2 ± 7,4</b>	<b>84,6 ± 7,3</b>	<b>0,003</b>
<b>Mortalidad 30 días</b>	<b>2 (2,8)</b>	<b>11 (15,3)</b>	<b>9 ( 47,4)</b>	<b>0,000</b>

La prevalencia de Enfermedad Coronaria fue significativamente más alta en hombres que en mujeres. No hubo diferencias entre géneros en fibrilación auricular, HTA, DM, fracción de eyección, hiponatremia, anemia, empeoramiento de función renal y TAS. Este estudio intenta demostrar el poder de herramientas de medición de riesgo multidimensional para estimar la mortalidad a 30 días del alta hospitalaria. <sup>(29)</sup>

En otro estudio con más de 400 ancianos ingresados por IC la presencia de síndrome confusional agudo durante la hospitalización (16% de los pacientes) se asoció con aumento de mortalidad durante el ingreso y riesgo de reingreso por insuficiencia cardíaca. <sup>(30)</sup>

El impacto de la IC puede disminuir la calidad de vida del paciente anciano y provocar un deterioro de las ABVD. Una baja funcionalidad previa se ha asociado con una mayor mortalidad y con un mayor número de reingresos en los pacientes con IC. La comorbilidad en el paciente anciano con IC parece ser más alta que en los pacientes del mismo grupo de edad sin IC (Tabla 8) <sup>(31)</sup>.

	<b>Pacientes que fallecen (n = 25)</b>	<b>Pacientes supervivientes (n = 163)</b>	<b>p</b>
Edad, años	84,4 ± 2,9	84,7 ± 3,6	0,65
Mujeres	18 (72%)	108 (66%)	0,73
Institucionalizados	0 (0%)	10 (6%)	0,36
Demencia	7 (28%)	23 (14%)	0,11
OARS-IADL <sup>a</sup>	3,8 ± 3,7	7,2 ± 3,9	0,0001
Índice de Barthel previo	64,4 ± 24,7	84,4 ± 19,5	< 0,00001
Índice de Charlson	3,6 ± 1,9	2,3 ± 1,2	< 0,0001
MNA-SF <sup>b</sup>	9 ± 2,2	10,1 ± 2,5	0,06
Presión arterial sistólica media (mmHg)	147 ± 38	150,1 ± 31	0,5
Presión arterial diastólica media (mmHg)	81 ± 20	82,2 ± 15	0,6
Frecuencia cardiaca (lat/min)	87 ± 18	90 ± 25	0,55
Creatinina sérica (mmol/l)	167,1 ± 70	124,3 ± 58	0,001
Hematocrito	32,7 ± 76	36,6 ± 62	0,004

<sup>a</sup>OARS-IADL: Older Americans Resource Scale (apartado para instrumentales).

<sup>b</sup>MNA-SF: versión abreviada del Mini Nutritional Assessment.

Tabla 8. Comorbilidad del paciente anciano con IC.

En otra revisión con más de 55.000 pacientes ancianos ingresados por insuficiencia cardiaca, la presión arterial sistólica elevada al ingreso (incluso cifras >210 mmHg) se asoció gradual e independientemente a un menor riesgo de mortalidad a 1 y 12 meses. <sup>(32)</sup>

La anemia es frecuente (hasta el 40% según las series) en los pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca, especialmente si coexiste insuficiencia renal. Su origen es multifactorial y el impacto en el pronóstico, claramente negativo. Aunque resulta atractivo pensar que la corrección de la anemia debería resultar en beneficio pronóstico, este aspecto todavía se debate. El uso de suplementos de hierro o análogos de la eritropoyetina parece mejorar al menos los síntomas, pero no la supervivencia<sup>(33)</sup>.

Seguimos a la espera de los resultados del estudio RED-HF, aún en fase de reclutamiento. (RED-HFTM Trial-Reduction of Events With Darbepoetin Alfa in Heart Failure Trial).

Aunque la mala adherencia al tratamiento farmacológico es un conocido predictor de peor pronóstico, no existe mucha información sobre la importancia del cumplimentar las medidas no farmacológicas, como las recomendaciones dietéticas, la realización de ejercicio físico moderado o la monitorización domiciliaria del peso.<sup>(13)</sup>

En este sentido, se ha comunicado un análisis de los pacientes del estudio COACH realizado en 830 pacientes (EM 70 años) tras ingresar por insuficiencia cardiaca.<sup>(34)</sup>

Se ha publicado un meta-análisis sobre los programas de gestión de enfermedad en más de 6.600 pacientes ancianos tras un ingreso por insuficiencia cardiaca. Se encuentra una disminución de la mortalidad total (riesgo relativo [RR] = 0,85) y de los reingresos (RR = 0,66) con respecto al manejo habitual. Además, por primera vez se publica que los beneficios de la

educación sanitaria en estos pacientes persisten a largo plazo (Estudio DIAL, a 3 años). El grupo de intervención en este estudio (básicamente seguimiento telefónico por una enfermera, permitiéndose el ajuste del tratamiento diurético bajo la supervisión de un cardiólogo) redujo el objetivo combinado (muerte o reingreso) a 1 año (RR = 0,81) y el beneficio persistía a los 3 años (RR = 0,88), especialmente a costa de reducir los reingresos. <sup>(35)</sup>

En España los resultados del estudio OBELICA, un programa formativo dirigido a médicos de atención primaria, aumentó la prescripción de beta bloqueantes a las dosis máximas toleradas en pacientes ancianos (EM 78 años), con tendencia a mejora del pronóstico, si bien este punto no era el objetivo del estudio. <sup>(36)</sup>

En definitiva, existen múltiples estudios sobre factores pronósticos, pero también numerosas dificultades para interpretarlos. Entre ellas:

- Numerosas variables: Más de 50 (exámenes uni o multivariable) han mostrado ser razonables predictores de mortalidad en IC.
- Ausencia de estudios que las manejen de manera simultánea, con un adecuado número de pacientes, diferentes grados de IC y un seguimiento suficientemente largo como para validar los hallazgos.
- Los trabajos son muy heterogéneos
- Resulta difícil establecer la importancia de cada variable

En cuanto a los “SCORES” CLÍNICOS:

- Para la correcta utilización de un modelo, es conveniente saber cómo ha sido obtenido, a qué población se aplica, sus posibilidades y también sus deficiencias.
- Es posible que distintos sets de variables sean necesarias en distintos niveles de asistencia.
- Existe la necesidad de un modelo clínicamente más relevante desde una población de pacientes tratados adecuadamente de acuerdo a las actuales guías de IC, que sea aplicable a todas las etiologías de IC, y que use sólo variables fácilmente disponibles.<sup>(37)</sup>
- En esta época de alta tecnología sigue siendo útil mantener una mentalidad analítica y crítica sobre nuestros conocimientos y recordar que casi siempre los modelos, sobre todo si son estadísticos, sólo son un paso más en el proceso de conocimiento.
- La más valiosa información pronóstica de un paciente con IC nos la da la realización de una cuidadosa anamnesis y la exploración física.

## **1.3 INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA EN EL PACIENTE ANCIANO**

### **1.3.1 Modificaciones del Sistema Cardiovascular con el envejecimiento**

El corazón del aciano tiene una serie de características que le diferencian del de épocas previas de la vida, pero que, no obstante, le permiten adaptarse al estrés y al esfuerzo aumentando el volumen minuto como los jóvenes, aunque por un mecanismo distinto. Desde el punto de vista estructural la aorta y el corazón se vuelven más rígidos y menos distensibles por el endurecimiento del colágeno, lo que ayuda a interpretar la elevación de los valores sistólicos de la tensión arterial y el aumento con la edad del grosor ventricular izquierdo.

Hay una regulación a la baja de los receptores B1, por lo que el anciano tiene tendencia a la bradicardia y ante las situaciones de estrés o ejercicio dispone de menor reserva cronotropa y menor aumento de la contractilidad. Además, la adaptación al esfuerzo, en lugar de recurrir al aumento de frecuencia y de la contractilidad para aumentar el volumen minuto, recurre a la ley de Starling, dilatándose ligeramente para aumentar el volumen de eyección. Es decir, el corazón del anciano recurre a la dilatación para aumentar el volumen minuto (aumento del volumen diastólico final), en lugar de la taquicardia y aumento de la contractilidad como hace el joven.

El anciano no entrenado tiene tendencia a recurrir a la glucólisis anaerobia que consume menos oxígeno que la combustión aeróbica de ácidos grasos. Pero como la reserva de glucógeno es escasa, la capacidad de ejercicio se agota rápidamente. <sup>(38)</sup>



Son cambios que acontecen en el proceso de envejecer y que reducen la capacidad de reserva funcional del propio corazón y facilitan su claudicación ante estímulos cada vez de menor intensidad. Un resumen de estos cambios puede verse en las siguientes tablas.(Tabla 9 y 9a).

<b>Tabla 9. Principales cambios morfológicos cardíacos durante el envejecimiento</b>	
-	Aumento de grosor de las paredes del ventrículo izquierdo
-	Calcificación de las válvulas mitral y aórtica
-	Las valvas de la mitral, y en menor medida de la tricúspide tienden a la degeneración mixoide.
-	Aparecen áreas de fibrosis ( expresión de microinfartos)
-	Aumenta la cuantía de colágeno intersticial
-	Presencia creciente de depósitos de tejido amiloide ( sobre todo >85ª)
-	Se reduce el número de células sinusales
-	Hay pérdida de receptores adrenérgicos
-	Las coronarias se hacen más rígidas y estrechas por:
-	Pérdida de tejido elástico
-	Depósitos de calcio, fosfolípidos y ésteres de colesterol en su íntima
-	Cambios en la disposición de las células endoteliales
-	Modificaciones en la media

<b>Tabla 9a . Principales cambios funcionales cardiovasculares con el envejecimiento</b>
- Aumentan la tensión arterial sistólica y la poscarga
- Tiene lugar un acortamiento de la diástole a expensas de una reducción en su fase de llenado rápido
- Existe peor llenado ventricular y peor perfusión coronaria
- La aurícula tiene una mayor participación en el llenado ventricular
- Se produce una incapacidad progresiva para alcanzar frecuencia cardíacas máximas muy altas con el ejercicio
- El mantenimiento de un volumen minuto normal con el ejercicio ocurre a expensas de un aumento del volumen de eyección
- Hay una reducción progresiva del consumo máximo de oxígeno ( capacidad aeróbica)
- La respuesta barorreceptora es más pobre
- Modificaciones en los niveles de las hormonas reguladoras: - Están elevados: catecolaminas y péptido atrial natriurético - Están reducidos: renina, angiotensina, aldosterona, así como la producción de óxido nítrico por las células endoteliales

En su conjunto estas modificaciones implican a las estructuras más visibles del tejido cardíaco (miocardio, válvulas, vasos coronarios) pero también a su biología molecular, al comportamiento de su carga genética, a sus sistemas de regulación neuroendocrinos o a la propia circulación periférica. Todos ellos se asemejan a lo que podemos encontrar en las primeras fases de la insuficiencia cardíaca.

En ese contexto la vulnerabilidad ante cualquier agresión está aumentada. Por ejemplo, la simple caída en fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, que se da en el 10% de los ancianos, al acortar la diástole puede provocar la entrada en fallo.

Junto a este declinar fisiológico intervienen otros factores favorecedores de la ICA vinculados a la patología. Entre ellos la diabetes mellitus tipo 2, o el compromiso funcional progresivo de los aparatos respiratorio y renal, todo lo cual va a acelerar las probabilidades de fracaso cardíaco.

Como ya se ha señalado, para la aparición de un cuadro de ICA, además de la presencia de una enfermedad cardíaca subyacente, suele ser necesaria la presencia de un factor precipitante. En el caso del mayor las tres causas más importantes en este sentido son las siguientes:

- 1.- Las infecciones agudas, especialmente las de origen respiratorio.
- 2.- El incumplimiento terapéutico, sobre todo lo referido a la dieta.
- 3.- La aparición *exnovo* de algún trastorno del ritmo como la entrada en fibrilación auricular.

Otros factores precipitantes como la presencia de una anemia brusca, el embolismo pulmonar, la isquemia coronaria aguda, la disfunción tiroidea son menos frecuentes.

### **1.3.2 Particularidades de la ICA en el anciano**

La evaluación clínica va a requerir más tiempo. Se trata de historias prolongadas, puede haber dificultades de comunicación, es necesario contar con la familia y el cuidador, etc. En definitiva se precisa más atención y una interpretación semiológica distinta y más compleja de los principales signos y

síntomas. Por ejemplo, en pacientes que no hacen esfuerzos la aparición del síntoma más tradicional, la disnea, puede ser una manifestación tardía y difícil de detectar. En cambio son más habituales manifestaciones llamadas anterógradas como los signos de claudicación renal (oliguria, anuria) o neurológica (confusión, signos focales), e incluso otras de carácter inespecífico como la astenia, la fatigabilidad o el insomnio.

En cuanto a la exploración física, en la auscultación cardíaca la presencia de tercer tono siempre es patológica. En la auscultación pulmonar percibir estertores húmedos en las bases pulmonares del mayor no indica necesariamente fallo izquierdo, ya que con frecuencia pueden ser de origen respiratorio o estar vinculados a cuadros de inmovilidad.

En la semiología paraclínica también hay que tener en cuenta la edad. Los cambios en la arquitectura osteoarticular del tórax, hacen que sólo se pueda hablar de cardiomegalia en la persona mayor a partir de un índice cardio-torácico por encima del 50%.

La realización de ecocardiograma es obligada, tanto para ayudar en el diagnóstico etiológico como para valorar la situación funcional y establecer la eventual diferencia entre fallo sistólico y diastólico. Las eventuales dificultades de ventana pueden subsanarse a través de la técnica intraesofágica.

En el laboratorio, junto a muchos datos inespecíficos o vinculados a procesos asociados, podemos encontrar algunos indicadores de cierta utilidad

diagnóstica y/o pronóstica. Entre ellos la anemia, una elevación de los niveles séricos de los péptidos natriuréticos, la hiponatremia mantenida, todos ellos empeoran el pronóstico.

Concluyendo en el anciano una valoración diagnóstica completa debe de incluir los siguientes apartados:

- Establecer el diagnóstico sindrómico de fallo cardiaco y su grado de severidad clínica (NYHA)
- Identificar la lesión cardiaca subyacente, que en el caso del mayor suelen ser en orden de frecuencia la Cardiopatía Isquémica, la HTA y las lesiones valvulares. A veces coinciden más de una de estas causas.
- Buscar y valorar enfermedades acompañantes, sean éstas sistémicas o locales, crónicas o agudas, activas e inactivas. Especial énfasis en el estado nutricional, función renal e historia farmacológica.
- Identificar el factor que ha precipitado la entrada en IC, los tres más frecuentes en el anciano son: las infecciones, el incumplimiento terapéutico o la aparición de arritmias de novo, sobre todo la FA.
- Evaluación de la situación funcional geriátrica integral en su triple perspectiva física, mental y social

## 1.4 LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS TIPO B

En la patogenia de la IC, se implican diversos factores como: la genética, los estímulos neurohormonales, los procesos inflamatorios y los bioquímicos, activándose así cambios tanto en los miocitos como en el intersticio cardiaco. Cada vez es mayor el interés por el número de enzimas, hormonas, sustancias biológicas y otros marcadores de disfunción y estrés cardiaco, si bien su papel en la clínica no está suficientemente aclarados.

Morrow y de Lemos describieron los criterios que deberían cumplir los biomarcadores para que tuvieran validez desde el punto de vista clínico. El primero es que pudieran ser determinados con un costo razonable y en un corto periodo de tiempo; el segundo implicaría que el biomarcador ofreciera información específica que no pudiera ser obtenida por otros medios, y el último que los resultados de los biomarcadores ayudaran al clínico a tomar una decisión médica.<sup>(39)</sup>

Entre los muchos biomarcadores que han sido propuestos y discutidos algunos aportan información sobre la patogénesis de la insuficiencia cardiaca, identifican a sujetos en riesgo, de IC, o incluso tienen utilidad para monitorizar la terapéutica.

No existen unos grupos bien definidos de biomarcadores, aunque la clasificación más empleada es la propuesta por Braunwald, en la que se establecen 6 categorías. (Tabla 10).<sup>(40)</sup>

<b>Tabla 10. Clasificación de los biomarcadores (Braunwald)</b>
<b>1. Inflamación</b>
<b>2. Estrés oxidativo</b>
<b>3. Remodelado de la matriz extracelular</b>
<b>4. Neurohormonas</b>
<b>5. Lesión miocárdica</b>
<b>6. Estrés de los miocitos</b>

En la actualidad existen numerosos marcadores serológicos disponibles que exploran diferentes anormalidades fisiopatológicas (Tabla 11). Principalmente los péptidos natriuréticos, troponinas y aclaramiento de creatinina.

<b>Tabla 11. Biomarcadores</b>	
Daño miocárdico	CPK, CK-MB, troponinas Te I
Inflamación	PCR, Citokinas, Mieloperoxidasa, P-selectina.
Estrés miocárdico	PN, BNP, NT-proBNP
Daño vascular	Aclaramiento de Creatinina, Microalbuminuria
Ateroesclerosis acelerada	Glucemia, Hb A1

Rev Insuf Cardíaca 2007

Los Péptidos Natriuréticos (PN) más conocidos y estudiados son el auricular (ANP), producido y almacenado en las aurículas, y posteriormente liberado en respuesta a pequeños estímulos (lo cual limita su utilidad en paciente con IC); el tipo B o ventricular (BNP), con una síntesis rápida y sin acumulación, por lo cual su secreción es dependiente de la situación de sobrecarga de presión y de volumen.

El precursor del BNP, N terminal pro - BNP, es una pre-pro-hormona de 134 aminoácidos, péptido que es sintetizado en los miocitos. Esta pro-hormona es segregada durante un estrés hemodinámico, cuando los ventrículos están dilatados, hipertróficos, o se incrementa la tensión de la pared. La eliminación de este péptido natriurético es renal, y en situación de hipervolemia e hipertensión, características de fallo renal, estos se encuentran elevados.

( Figura 6)

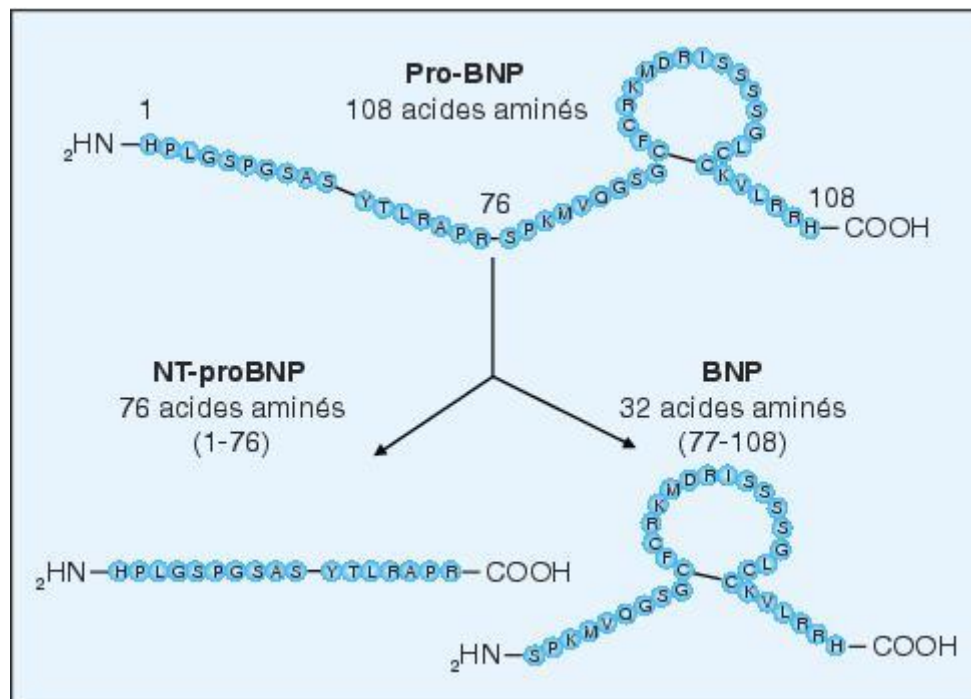


Figura 6. Composición del BNP- ProBNP-NTproBNP.

Las principales diferencias entre ellos son: la vida media ( BNP es 20 minutos, NT-proBNP 120 minutos), estabilidad en la muestra (4-24 hrs para el BNP y hasta 4 meses para el NT-proBNP a -20°), mayor relación del NT-proBNP con la edad y función renal, y diferentes puntos de corte.



Sin embargo una moderada elevación de los mismos en pacientes mayores se justificaría por la fibrosis miocárdica o disfunción renal leve que es comúnmente tienen las personas mayores.

Además de esta condición fisiológica se deben de tomar en cuenta que la presencia de Hipertensión pulmonar de cualquier etiología así como el índice de masa corporal para la interpretación de los valores del NT-proBNP.

El valor de los PN, como herramienta diagnóstica auxiliar en pacientes que consultan por disnea, ha sido extensamente estudiado.

El valor de los Péptidos Natriuréticos (PN) puede ser analizado en diferentes escenarios clínicos como: <sup>(2)</sup>

- 1.- Población general sin IC
- 2.- Pacientes con IC crónica
- 3.- Pacientes con IC descompensada / ICA
- 4.- Pacientes con IC sintomática / refractaria

#### **1.4.1 El papel diagnóstico de los PN en la ICA**

En el año 2002 Maisel et al, en una publicación de New England Journal of Medicine aseguraba que un valor de BNP>100 pg/mL es considerado un criterio indiscutible de IC, con una sensibilidad del 90%, una especificidad del 76% y negativo del 89%, permitiendo reducir la imprecisión en un 73%, con un

odds ratio para IC de 29, independiente y superior a cualquier otro criterio empleado. En este estudio la edad media fue 64 años y no se tuvieron en cuenta parámetros como función renal, patologías asociadas y valoración nutricional.<sup>(41)</sup>

En 2005 otros estudios como **PRIDE** evaluaron la importancia del BNP en pacientes que acudían con disnea a un servicio de urgencias, estableciendo unos límites para las cifras encontradas, que permitían diagnosticar insuficiencia cardiaca así como descartarla.<sup>(42)</sup>

Sin embargo la edad, el sexo, la técnica utilizada para la determinación de BNP, la disfunción renal y el estado nutricional,( unas de las principales características en el paciente anciano ), hicieron que su valor fuera estudiado en este grupo de edad. Es así como Blondé-Cynober realiza un estudio en Francia en pacientes mayores de 80 años con y sin sintomatología de IC tomando en cuenta todas estas variables ( NYHA, FE, IMC, Creatinina, Albúmina, PCR) y un seguimiento a 6 meses. Los resultados confirman que el punto de corte del valor de BNP para el diagnóstico de ICA es 30-60% mayor en pacientes mayores que en jóvenes.<sup>(43)</sup>

El BNP y NT-proBNP proporcionan orientación bioquímica valiosa y bien documentada para el diagnóstico de la ICA en la valoración de pacientes con disnea aguda. Estos péptidos también proporcionar información pronóstica de gran alcance en pacientes con ICA. Sin embargo, la influencia de numerosos factores cardíacos y no cardíacos, incluyendo la cardiopatía isquémica, la

hipoxia, la edad del paciente, el sexo y función renal intervienen en el valor de los PN.

En consecuencia, el BNP y NT-proBNP son marcadores sensibles, pero no específicos de anomalías cardíacas estructurales y funcionales, pero que no podrán ser utilizados como sustitutos de un índice hemodinámico, por sí solo.

#### **1.4.2 El papel pronóstico de los PN en la ICA**

Uno de los principales aportes a la comunidad científica en esta área es el registro nacional estadounidense donde participaron más de 275 hospitales, incluyendo todos los pacientes con episodios de ICA; **Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE)**. Muchos estudios basándose en este registro, describieron la relación entre el nivel de BNP y la mortalidad hospitalaria, proponiéndose como un buen predictor de mortalidad en pacientes con un episodio de descompensación de Insuficiencia cardíaca.

ADHERE proporciona información detallada sobre la relación entre las características que presentan, los análisis sanguíneos, y los resultados al alta hospitalaria en una amplia población de pacientes recientemente hospitalizados por ICA descompensada. Este análisis de > 48.000 pacientes con ICA, demográfica y clínicamente similares, demuestra que el riesgo de mortalidad en el hospital puede ser estimado de forma fiable con BNP obtenido al ingreso hospitalario.<sup>(17)</sup>

En general, la mortalidad hospitalaria fue del 3,6%, pero este riesgo de mortalidad varió más de 3 a 4 veces sobre la base de BNP inicial del paciente. El BNP ofrece la predicción del riesgo, independientemente de muchas otras variables clínicas y de laboratorio.<sup>(17)</sup>

Esta relación entre el BNP y el resultado al alta persistió en pacientes con ICA con FE conservada y reducida, además se mantiene en la mayoría de categorías de IMC. Nuestros hallazgos confirman que el BNP aporta información pronóstica en pacientes con enfermedad cardiovascular, pero son los primeros en demostrar esta relación con la mortalidad hospitalaria entre los pacientes hospitalizados con IC descompensada aguda. (Tabla 12).<sup>(44)</sup>

Parámetro	Cuartil de BNP				Valor P
	Q1 <430 N=12,161	Q2 430-839 N= 12,146	Q3 840-1,729 N=12,156	Q4 > 1,730 N=12,166	
<b><u>Mortalidad Intrahospitalaria</u></b>	<b><u>1.9</u></b>	<b><u>2.8</u></b>	<b><u>3.8</u></b>	<b><u>6.0</u></b>	<b><u>&lt;0.001</u></b>
Ventilación Mecánica	3.1	3.7	3.9	4.1	0.0002
RCP	0.6	0.9	1.2	1.7	<0.0001
Ingreso en UCI	12.8	15.4	16.6	19.6	<0.0001
Días de estancia (media)	5.2	5.7	5.9	6.3	<0.0001
% pacientes asintomáticos al alta	48.8	49.6	48	43.6	<0.0001

Tabla 12.- Tabla de mortalidad hospitalaria según cuartil BNP.

Dos estudios comparan directamente el papel del BNP y NT pro-BNP, encontrando que el NT pro-BNP es superior como predictor de mortalidad y reingreso en insuficiencia cardiaca.<sup>(45) (46)</sup> En ese sentido, la larga vida media

del NT pro-BNP aparece como mejor marcador de estrés ventricular y por lo tanto, este hecho justificaría su mejor papel predictor del pronóstico del paciente.

El estudio PICASU ( ProBNP en Insuficiencia Cardíaca Aguda en los Servicios de Urgencias) objetivó que el NT-proBNP estaba más elevado en los fallecidos intrahospitalariamente y a los 30 días de la consulta en el SUH con un valor de  $p < 0.001$  para ambos. Concluyen que es una herramienta útil para predecir a priori la probabilidad de fallecer de un paciente con ICA. <sup>(3)</sup>

Una vez más Jensen J et al. en un estudio realizado en Suecia en 2011 concluye que tanto el NT-proBNP como el BNP son potentes biomarcadores pronósticos, pero que necesitan ser interpretados con precaución, valorando todas las enfermedades concomitantes, ya que los pacientes mayores tienen mayor riesgo de morir, por muchas causas incluyendo las no cardíacas. <sup>(47)</sup>

En los últimos años, se ha establecido que la mayor concentración plasmática de BNP y NT-proBNP se asocia con mayor morbilidad y mortalidad, proporcionando información pronóstica importante en la evolución del paciente. En concreto, una concentración plasmática mayor indica un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardíaca y en pacientes con síndrome coronario agudo. <sup>(48)</sup> Este estudio incorpora nuevos intervalos de referencia para el BNP y NT-proBNP en una población mayor sana. Se basa para ello en el seguimiento de una población de pacientes ancianos con síntomas asociados a la IC, durante 6 años.

Las mujeres muestran una mayor concentración basal de BNP y NTproBNP, especialmente en individuos más jóvenes. También se encontró significativamente más alta la concentración plasmática de BNP en mujeres de edad avanzada en comparación con los hombres en el mismo grupo de edad. El mecanismo por el que las concentraciones de BNP plasmático aumentan al envejecer se atribuye a la mayor fibrosis cardíaca resultante de un aumento de tensión de la pared.

Con base en la mortalidad cardiovascular en relación con diferentes niveles de BNP en plasma y las concentraciones de NT-proBNP, los límites críticos de decisiones han sido identificados. Enfermos con concentraciones plasmáticas por encima de estos límites se encuentran en un riesgo significativamente mayor de muerte cardiovascular que aquellos con concentraciones plasmáticas más alto que el límite superior de referencia en ancianos sanos.<sup>(48)</sup>

## HIPÓTESIS

## 2 HIPÓTESIS.

Está establecido el valor pronóstico del NTproBNP en la población general. Numerosos estudios han excluido a la población anciana ya que la edad por sí sola es un factor de incremento del NTproBNP. Lo mismo ocurre con la insuficiencia renal frecuente en esta población y con otras posibles variables que intervendrían en la estratificación de riesgo.

Por ello consideramos que si somos capaces de evaluar en qué medida este marcador sigue teniendo utilidad en los casos de ICA que tienen lugar en la población de más edad podríamos facilitar su empleo en términos análogos a lo que ocurre en poblaciones más jóvenes.



## OBJETIVOS

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.**

Investigar la utilidad del NT-proBNP en la estratificación del riesgo de mortalidad y reingreso a 30 días en los ancianos con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en un servicio de urgencia hospitalaria.

### **3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

1. Estudiar la utilidad del NT-proBNP como factor predictivo de ingreso en los ancianos con insuficiencia cardiaca aguda en urgencias.
2. Analizar los puntos de corte del valor de NT-proBNP con mayor sensibilidad y especificidad en la predicción de resultados adversos en los ancianos con insuficiencia cardiaca aguda en urgencias.
3. Estudiar la relación entre el NT-proBNP y la presencia de síndrome cardiorrenal en los ancianos en urgencias.
4. Examinar la asociación del NT-proBNP con los distintos escenarios clínicos de la insuficiencia cardiaca aguda en los ancianos en urgencias.
5. Estudiar las características demográficas y clínicas de pacientes con edad igual o mayor de 65 años que acuden a urgencias por un episodio de IC.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

## **4 MATERIAL Y MÉTODO.**

### **4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Estudio multipropósito de carácter analítico no intervencionista y multicéntrico con un seguimiento de cohorte prospectivo. Se incluyeron todos los pacientes igual o mayores a 65 años incluidos en el registro EAHFE en los que se disponía a la llegada a urgencias del valor del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP). Se excluyeron los pacientes de quienes se desconocía el seguimiento clínico a los 30 días a través de la historia clínica informatizada del hospital y/o mediante contacto telefónico previamente autorizado.

El registro EAHFE incluye todos los pacientes consecutivos atendidos por un episodio de insuficiencia cardíaca aguda durante un mes de 2007 (EAHFE-I) y de 2009 (EAHFE-II). En el estudio EAHFE-I participaron 10 servicios de urgencias hospitalarios españoles y se incluyeron 1.017 pacientes, en tanto que en el EAHFE-II participaron 20 servicios de urgencias hospitalarios españoles y se incluyeron 1.483 pacientes.

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda se definió siguiendo los criterios de Framingham. Ello incluye unos criterios mayores (ortopnea, disnea paroxística nocturna, distensión venosa yugular, cardiomegalia, edema agudo de pulmón, auscultación de tercer ruido, presión venosa yugular elevada, y reflujo hepato-yugular positivo), y unos criterios menores (edema bilateral periférico, disnea de esfuerzo, hepatomegalia, derrame pleural, taquicardia

mayor de 120 latidos/minuto y tos nocturna). El diagnóstico se establece ante la presencia de 2 criterios mayores o uno mayor y dos menores, siempre que de estos últimos se haya descartado otra causa. Se excluyeron aquellos pacientes con valores de NT-proBNP dentro de los parámetros de la normalidad.

La determinación del NT-proBNP se realizó con el método de análisis “proBNP assay” en un analizador Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Alemania). Se consideraron valores de normalidad los inferiores a 300 pg/ml para los menores de 75 años y los inferiores a 450 pg/ml para los mayores de 75 años. La solicitud analítica se realiza a criterio clínico del médico que atiende al paciente en el SUH sin existir un protocolo preestablecido y su resultado está disponible en poco más de una hora. Sin embargo, en ningún centro se cuenta con una actuación protocolizada en función del resultado analítico de NT-proBNP y éste se considera un dato más en el conjunto de datos del paciente que sirven para realizar su aproximación diagnóstica, terapéutica y de destino final.

## **4.2 LUGAR DEL ESTUDIO.**

Se llevó a cabo en 20 servicios de urgencias hospitalarios de la geografía española: Hospital Clínico San Carlos de Madrid, Hospital Marqués de Valdecilla de Santander, Hospital Universitario de Salamanca, Hospital La Fe de Valencia, Hospital Dr. Negrín de Las Palmas de Gran Canaria, Hospital Insular de Las Palmas de Gran Canaria, Hospital Virgen Macarena de Sevilla, Hospital Reina Sofía de Córdoba, Hospital Clínico Universitario de Málaga, Hospital de Valme de Sevilla, Hospital Miguel Servet de Zaragoza, Hospital San

Juan de Alicante, Hospital de Alcorcón, Hospital Mutua de Terrasa, Hospital General Yagüe de Burgos, Hospital Río Ortega de Valladolid, Hospital General de Alicante, Hospital Clínic de Barcelona, Hospital Universitario Central de Asturias, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospital del Mar, Hospital Dr. Peset de Valencia.

### 4.3 VARIABLES

Las variables fueron recogidas en una base de datos bajo el entorno Microsoft Office 2.007® y fueron las siguientes:

a) Variable dependiente o de resultado:

- **Ubicación final:** variable cualitativa. Se definió como ingreso hospitalario o alta externa. Se consignó la fecha de alta hospitalaria permitiendo el cálculo de la estancia media.
- **Mortalidad a 30 días:** variable cualitativa. Se definió como la muerte que ocurre en los 30 primeros días desde su consulta en el SUH por la ICA, independientemente de la causa. Dentro de esta va incluida la mortalidad intrahospitalaria. Esta última variable se calculó con el seguimiento y a partir de la fecha de la defunción.
- **Reingreso a 30 días:** variable cualitativa. Se consideró como tal que el paciente vuelva a consultar en ese SUH en los 30 días siguientes a la asistencia que generó su inclusión en el estudio, por un nuevo episodio de ICA.

b) Variables independientes:

- **Datos de filiación.** Dentro de este bloque se recogerán varios datos sobre la identificación del paciente para minimizar las pérdidas en el seguimiento. Las variables son: Número de registro, código de hospital (variable numérica que identificará el hospital donde se incluyó al individuo), número de historia clínica del pacientes en su centro de referencia, número identificativo del paciente (variable numérica creada por la base de datos concatenando el código del hospital de referencia más el número de historia y que será único para cada paciente incluido en la base de datos y no se podrá modificar una vez creado), iniciales del paciente, fecha de inclusión del individuo, fecha de nacimiento, sexo y edad.
- **Datos del triage en el servicio de urgencias.** En este bloque se incluirán datos sobre el sistema de triage del hospital, nivel de prioridad asignado por el triage, cifras de presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, saturación arterial de oxígeno y temperatura.
- **Antecedentes de patología previa del paciente,** fundamentalmente factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia y tabaquismo), enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular, arteriopatía periférica, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca previa) y enfermedad no cardiovascular (deterioro cognitivo, tumores, cirrosis hepática y enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Si existen ingresos previos por ICA se recogerá la fecha del

último y del alta y el lugar del ingreso. Otros datos que se recogerán en este bloque son si existen datos de la realización de una ecocardiografía en la historia clínica del paciente, el tipo de disfunción detectada, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda. Y por último la puntuación sobre la dependencia funcional basal calculada mediante el de Barthel y el grado funcional basal para disnea según la escala de la New York Heart Association (NYHA).

- **Datos sobre el episodio.** En este bloque se recogerán datos sobre el episodio actual del ICA, si se trata de una descompensación de una insuficiencia cardiaca previa o es una ICA de novo, el tipo de ICA según la clasificación clínica del episodio (hipertensiva, normotensiva, hipotensiva sin shock, hipotensiva con shock, derecha aislada y asociada a síndrome coronario agudo), el Barthel en el momento actual, las características del episodio según los criterios de Framingham y el factor precipitante del episodio.
- **Tratamiento del paciente.** En este bloque se recogerán datos sobre el tratamiento que el paciente recibía en su domicilio relacionado con la patología cardiovascular o pulmonar crónica. También se recogerán los datos del tratamiento puesto en su atención inicial y durante su estancia en el servicio de urgencias. Tratamiento en el domicilio: Diuréticos de asa, tiazídico y/o ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs), antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina (ARAI), beta-bloqueantes, calcioantagonistas dihidropiridínicos y/o no



dihidropiridínicos, digoxina, amiodarona, nitratos, antiagregantes, anticoagulantes orales, dispositivo implantable, broncodilatadores  $\beta$ 2-agonistas, bromuro de ipratropio o Tiotropio, antibióticos en la semana previa, antiinflamatorios no esteroideos en la semana previa y corticoides por vía oral. Tratamiento en el servicio de urgencias: Oxigenoterapia convencional, ventilación mecánica no invasiva, ventilación mecánica con intubación orotraqueal, diuréticos de asa en bolo, diuréticos de asa en perfusión continua, nitratos intravenosos, morfina, dobutamina, dopamina, noradrenalina, levosimendan, digoxina, amiodarona, beta-bloqueantes, IECAs, ARA-II, broncodilatadores  $\beta$ 2-agonistas, bromuro de ipratropio, antibióticos y corticoides por vía endovenosa.

- **Pruebas complementarias.** En este bloque se recogerán los datos de los principales parámetros analíticos realizados en el servicio de urgencias, de los biomarcadores y el resultado del electrocardiograma. Los datos de laboratorio que se recogerán son: Hemoglobina (g/L) y Hematocrito, Leucocitos y Plaquetas, Glucosa, Urea, Creatinina, Filtrado glomerular estimado calculado mediante la fórmula del MDRD, Sodio, Potasio, Troponina, Proteína C reactiva, Procalcitonina, Fibrinógeno, Dímero D y el NT-proBNP. Del electrocardiograma se recogerán datos del ritmo, la presencia de bloqueo de rama izquierda, y de signos de hipertrofia ventricular izquierda según los criterios de Cornell o de Sokolov.

## 4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se divide en varias fases:

- Analisis univariante destinado a la descripción de las variables en la población. Las variables cualitativas se describen como número y porcentaje con su intervalo de confianza al 95% (I.C95%) y las cuantitativas con la media, la desviación estándar y la mediana con el rango intercuartil.
- Análisis bivalente. Se realizan comparaciones mediante la chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas. La comparación de las variables cuantitativas se realiza mediante la T-student para muestras independientes cuando se trate de comparar dos grupos y mediante el ANOVA cuando la comparación sea entre más de dos grupos. Para el control de las variables que pueden actuar como confundidoras se realiza análisis estratificado. En el caso de que alguna variable no siga una distribución normal se utilizan las pruebas no paramétricas correspondientes.
- Analisis multivariante. Se realiza mediante regresión logística usando como variables dependientes la mortalidad intrahospitalaria, la mortalidad a los 30 días, el reingreso a los 30 días y una variable combinada de la mortalidad más el reingreso a los 30 días. Se usa un método de selección por pasos hacia atrás (Backward Step) usando la prueba de razón de verosimilitud para ver la significación del modelo. Se introducirán las variables que en el análisis bivalente

tienen valor de significación de  $p \leq 0,20$  junto con las interacciones que, siguiendo el principio jerárquico, tienen significado clínico.

- Análisis de supervivencia. Se estiman las curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier, usando para la comparación de los grupos la prueba de Mantel-Haenszel (LogRank). Por el método de riesgos proporcionales de Cox se calculan las tasas de riesgo usando un método de selección por pasos hacia atrás (Backward Step) aplicando la prueba de la razón de la verosimilitud para ver la significación del modelo. Previamente se realiza un modelo exploratorio para la preselección de variables en base a los resultados de regresiones de Cox con una sola variable independiente y se introducen en el análisis multivariante aquellas con un valor de  $p \leq 0,30$ . En el caso de muerte por una causa no vascular ese dato se considera censurado.

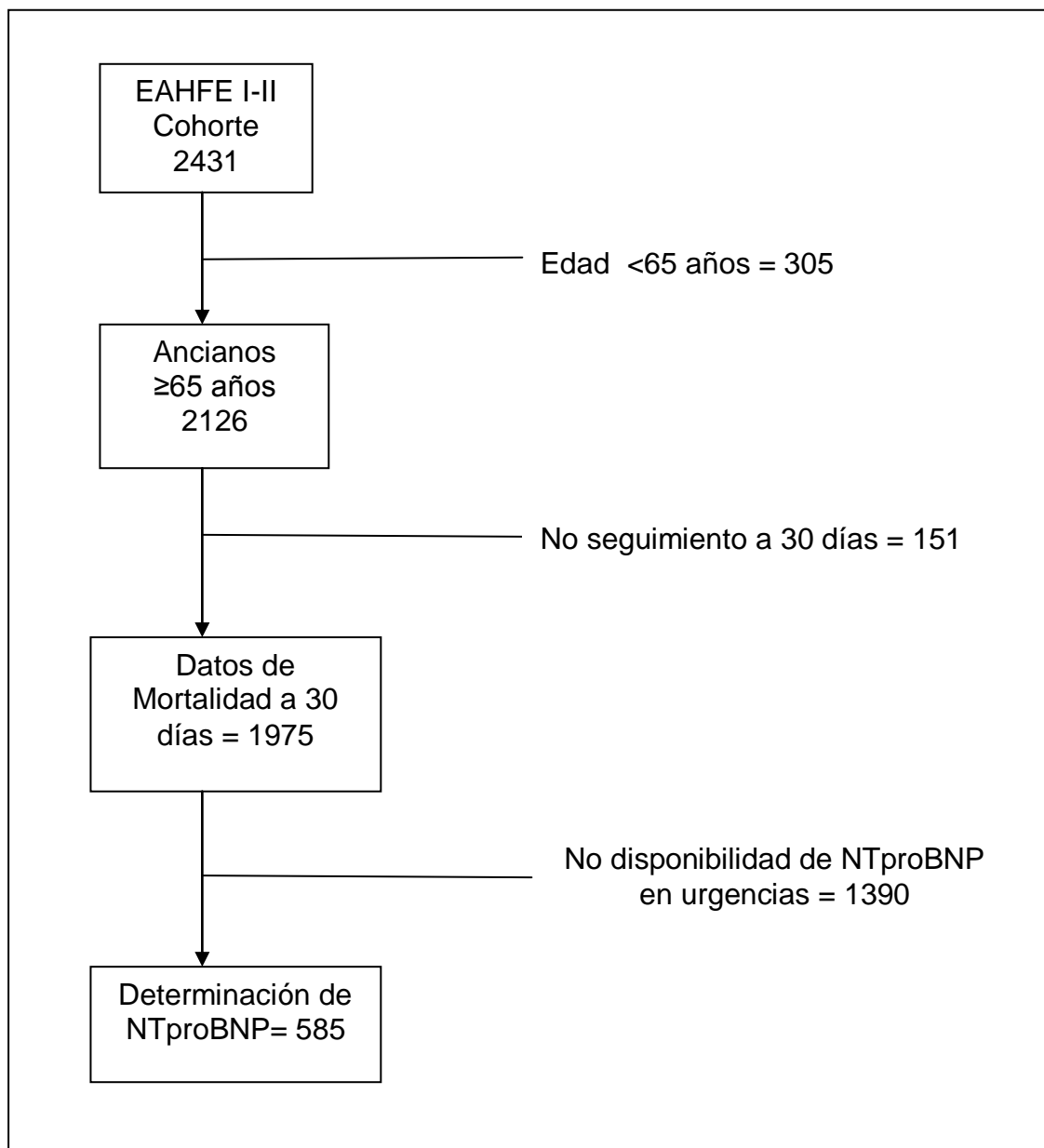
## RESULTADOS

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se incluyeron finalmente un total de 585 pacientes ancianos atendidos por insuficiencia cardiaca aguda en los servicios de urgencias españoles procedentes del registro EAHFE, en los cuales se disponía de valor de NT-proBNP a la llegada a urgencias, y de seguimiento a los 30 días (Figura 7).

Figura 7.-Flujograma de pacientes incluidos en el estudio.



Respecto a los datos demográficos y los antecedentes personales se trata de un cohorte de pacientes muy longeva (media de 80 años de edad) y predominantemente de sexo femenino (55%), con un grado de comorbilidad significativo (media  $2,2 \pm 1,7$ ), así como de gran dependencia funcional basal (Barthel  $< 60$ pts = 25%). Los FRCV más frecuentemente asociados fueron la HTA (84%), FA (52%) y la DM (46%). Destacar que 3 de cada 4 tenían diagnóstico previo de IC a la llegada a urgencias y que sólo 3 de cada 10 recibían tratamiento crónico con beta-bloqueantes (Tabla 13).

En el episodio agudo la disnea de reposo fue el síntoma más frecuente (78%), seguido de los edemas periféricos (73%) y de la ortopnea (63%). La mayoría de los pacientes tenía un grado funcional avanzado de IC (NYHA III-IV 85%). Los procesos asociados más frecuentes fueron la Insuficiencia renal cuantificada como FG según la fórmula MDRD  $< 60$  ml/ hora ( 80%), seguida de la anemia evaluada como hematocrito  $< 36\%$  (61%) y la hiponatremia  $< 135$  mEq/L (25%). La media del valor de NTproBNP fue de  $7008 \pm 10624$  pg/dL.

Casi todos los pacientes ancianos atendidos en urgencias con insuficiencia cardiaca recibieron tratamiento con diurético de asa en bolo (93%) y poco más de 1 de cada 10 lo hizo de forma de perfusión intravenosa continua. Uno de cada 4 pacientes recibió tratamiento con Nitroglicerina intravenosa. Se mantuvo el tratamiento previo con IECA o ARA II en un 6% y el betabloqueante en el 12%. (tabla 14).

Tabla 13.- Características demográficas y clínicas de la población a estudio.

		N	%
Edad ( años) [ media (DE)]		80,42	(6,95)
Sexo Mujer		309	55
Hipertensión arterial		491	84,4
Cardiopatía isquémica		206	35,5
Diabetes Mellitus		267	46,0
Obesidad		18	21,7
Dislipemia		202	34,7
Fibrilación auricular		302	51,9
Enfermedad Cerebrovascular		67	11,5
Arteriopatía Periférica		31	5,3
Valvulopatía		135	23,1
Tabaquismo (fumador activo)		30	7,3
EPOC		154	26,6
Insuficiencia Renal Crónica		109	21,8
Insuficiencia Cardíaca Previa		391	72,7
Tipo ICA			
Hipertensiva ( >160 mmHg)	1	164	28,0
Normotensiva(90-160 mmHg)	2	401	68,5
Hipotensiva ( <90 mmHg)	3	13	2,2
Otros	4	7	1,2
NYHA Basal ( III-IV)		164	29,7
Situación funcional basal Barthel	≤ 60 pts	138	25,2
Índice de comorbilidad de Charlson [media(DE)]		2,2	(1,7)
Tratamiento crónico con betabloqueantes		179	32,2
Tratamiento crónico con IECAS y/o ARA II		332	56,7

Tabla 14.- Características del episodio agudo.

	N	%
Disnea de reposo	450	78
Ortopnea	360	62,3
Disnea paroxística nocturna	212	36,7
Ingurgitación yugular	96	16,7
Edemas periféricos	373	72,7
NYHA del episodio III-IV	497	84,9
Frecuencia cardiaca (media)	69	(25)
Taquicardia (>100 lpm)	155	27,1
Frecuencia Respiratoria (media)	23	(7)
Taquipnea (FR >20 rpm)	216	50,2
Presión Arterial Sistólica (mmHg)[media(DE)]	143	31
Presión Arterial Sistólica <100 mmHg	28	4,8
Saturación de O2	92	(7)
Hipoxemia (saturación basal O2 ≤90%)	169	30,1
Anemia ( hematocrito inferior 0,36)	334	60,9
Insuficiencia renal (FG <60 mL/hora)	463	79,1
Creatinina ≥ 2mg/Dl	50	8,8
Hiponatremia [media(DE)]	139	25,4
NTproBNP [media(DE)]	7008	(10694)
Tratado con oxigenoterapia convencional	441	78,2
Tratado con ventilación no invasiva	4	4,8
Tratado con diuréticos de asa en bolo	526	93,3
Tratado con diurético de asa en perfusión continua	74	12,6
Tratado con nitroglicerina en perfusión continua	138	24,5
Mantenimiento de los beta-bloqueantes	66	11,7
Mantenimiento de IECA o ARA-II	33	5,6



## **5.2 RELACIÓN DEL NTproBNP CON LAS VARIABLES INDEPENDIENTES DEL ESTUDIO.**

### **5.2.1 Relación del NTproBNP con las características demográficas y clínicas de los pacientes.**

El valor NTproBNP  $\geq 5180$  pg/dL se asoció en nuestra muestra con la presencia de IC previa ( $p = 0,039$ ), insuficiencia renal crónica ( $p = 0,004$ ) y la dependencia funcional severa cuantificada como índice de Barthel  $\leq 60$  pts. ( $p < 0,001$ ), existiendo una tendencia en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica ( $p = 0,055$ ) y cardiopatía isquémica ( $p = 0,088$ ). (Tabla 15).

Tabla15. Resultados del análisis univariable del valor NTproBNP 5180 pg/dL en función de las características demográficas y clínicas de la población del estudio.

		< 5180		≥ 5180		P
		N	%	N	%	
Sexo	Mujer	201	54,9	108	54,3	0,883
Hipertensión arterial		314	82,8	177	87,2	0,169
Cardiopatía isquémica		125	33,0	81	40,1	0,088
Diabetes Mellitus		174	45,6	93	46,0	0,976
Obesidad		13	23,2	5	18,5	0,627
Dislipemia		136	35,9	66	32,5	0,415
Valvulopatía		83	21,9	52	25,6	0,311
Fibrilación auricular		207	54,6	95	46,8	0,072
ICC		239	69,7	152	77,9	<b>0,039</b>
ECV		43	11,3	24	11,8	0,864
Arteropatía periférica		20	5,3	11	5,4	0,942
EPOC		110	29,2	44	21,8	<b>0,055</b>
Insuficiencia Renal Crónica		58	18,0	51	29,0	<b>0,004</b>
Fumador Activo		21	8,0	9	6,1	0,743
Escenario Clínico						
	1	8	2,1	5	2,5	0,338
	2	253	67,5	148	72,9	
	3	114	30,4	50	24,6	
NYHA_Basal III-IV		96	27,0	68	34,7	0,057
Barthel ≤60		72	20,1	66	34,9	<b>&lt;0,001</b>
Beta-bloqueante		111	30,6	68	35,2	0,263
IECA-ARA		214	58,8	118	61,5	0,544

### 5.2.2 Relación del NT-proBNP con las variables del episodio agudo.

El valor NTproBNP  $\geq 5180$  pg/dL se asoció en nuestra muestra con la presencia de ingurgitación yugular ( $p = 0,013$ ), NYHA III-IV ( $p = 0,004$ ), creatinina  $> 2$  mg/dl ( $p < 0,001$ ), hiponatremia ( $p = 0,013$ ). (Tabla 16.)

Tabla 16. Resultados del análisis univariable del valor NTproBNP 5180 pg/dL en función de las características del episodio agudo de la población del estudio.

	< 5180		$\geq 5180$		P
	N	%	N	%	
Disnea	294	78,4	156	77,2	0,746
Ortopnea	226	60,1	134	66,3	0,114
DPN	145	38,6	67	33,2	0,199
Ingurgitación	28	7,4	28	13,9	<b>0,013</b>
Edemas	245	73,4	128	71,5	0,655
NYHA episodio III-IV	312	88,4	185	96,3	<b>0,004</b>
FC $> 100$ lpm	103	27,8	52	25,9	0,614
FR $> 20$ rpm	137	49,6	79	51,3	0,741
PAS $< 100$ mmHg	17	4,5	11	5,4	0,636
Anemia ( Hto $< 36\%$ )	214	60,1	120	62,5	0,585
Creatinina $> 2$ mg/dL	19	5,1	31	15,6	<b><math>&lt; 0,001</math></b>
Hiponatremia	79	22	60	31,7	<b>0,013</b>
Sat O <sub>2</sub> $\leq 90\%$	106	29,2	63	31,8	0,519
Diuréticos bolo	347	94	179	91,8	0,312
D. perfusión	39	10,6	35	17,9	<b>0,014</b>
NTG( IV.)	93	25,2	45	23,1	0,576
BB	42	11,4	24	12,3	0,745
IECA-AR	24	6,3	9	4,4	0,335

### 5.2.3 Relación del NTproBNP con el escenario clínico.

Si clasificamos a los pacientes a su llegada al servicio de urgencias en relación con las cifras de la TAS en 3 categorías (Hipotensiva TAS <90 mmHg, Normotensiva TAS 90-160 mmHg, Hipertensiva TAS >160 mmHg), según recomienda las guías de manejo de Insuficiencia cardiaca aguda (Yorens P, et al, Emergencias 2011), observamos que la forma de presentación más común fue la Normotensiva (70%). No se encontraron asociación estadísticamente significativa entre el valor de NTproBNP  $\geq 5180$  pg/dL y los diferentes escenario clínicos (Tabla 17).

Tabla 17.- Relación del NTproBNP con escenarios de ICA según la TAS.

	<b>NTproBNP &lt;5180 [n (%)]</b>	<b>NTproBNP <math>\geq 5180</math> [n (%)]</b>	<b>Total [n (%)]</b>
Escenario HipoTA	<b>8 (3,3)</b>	<b>8 (1,9)</b>	<b>16 (2,4)</b>
Escenario NormTA	<b>171(71,5)</b>	<b>298 (69,1)</b>	<b>469 (70)</b>
Escenario HiperTA	<b>60 (25,1)</b>	<b>125 (29)</b>	<b>185 ( 27,6)</b>

\*Test de ji-cuadrado; valor de p =0,78

#### 5.2.4 Relación del NT-proBNP con el síndrome cardiorrenal

En nuestro estudio casi el 90% de los pacientes presenta insuficiencia renal cuantificado como cifras de aclaramiento renal, en función de la fórmula MDRD-4 <60 ml/hora. Cuando se realizó un análisis de la asociación entre el punto de cohorte NTproBNP  $\geq 5180$  pg/dL se halló una tendencia lineal estadísticamente significativa con los diferentes estadios de insuficiencia renal aguda. (Tabla 18).

Tabla 18.- Relación del NTproBNP con el filtrado glomerular.

	NTproBNP < 5180 [n (%)]	NTproBNP $\geq 5180$ [n (%)]
FG >60 ml/hora	<b>26 (7,7)</b>	<b>31 (17,1)</b>
FG 30-60 ml/hora	<b>150 (44,2)</b>	<b>107 (59,1)</b>
FG <30 ml/ hora	<b>163 (48,1)</b>	<b>43 (23,8)</b>

\*Test de ji-cuadrado; valor de p <0,001

## 5.3 RELACIONES DEL NT-proBNP CON LAS VARIABLES RESULTADO

### 5.3.1 Relación del NT-proBNP con el ingreso hospitalario.

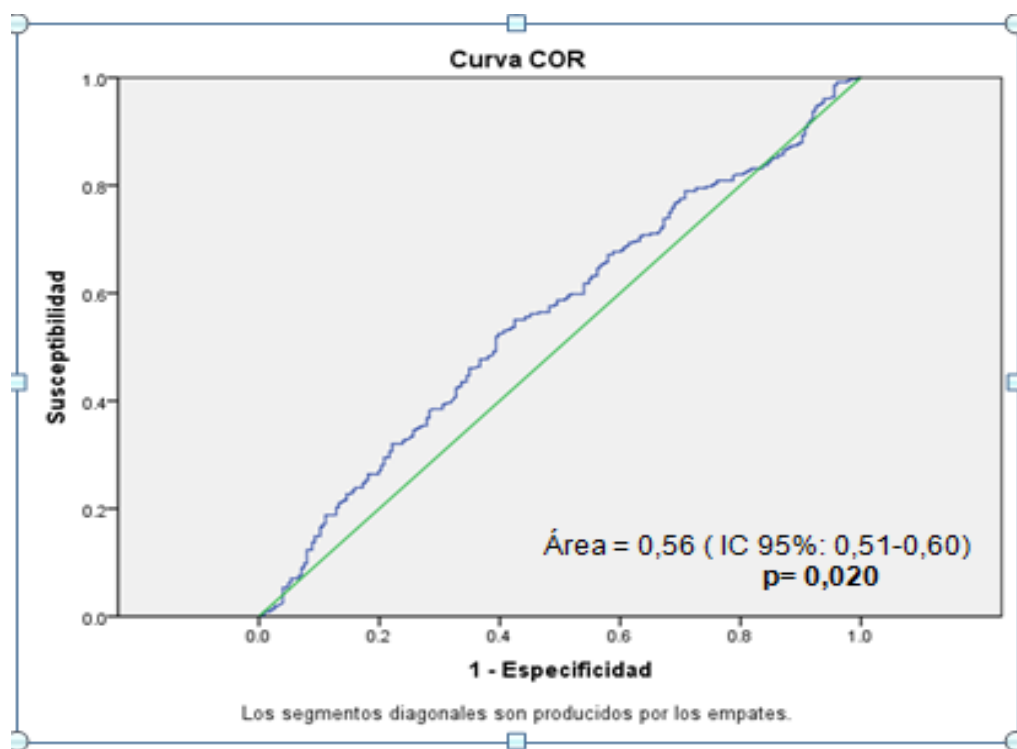
En nuestro estudio ingresaron en el hospital 6 de cada 10 pacientes. Cuando se realizó un análisis en función del punto de cohorte NTproBNP  $\geq 5180$  pg/dL y la toma de decisión de ingreso hospitalario, se documentó una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0,039$ ) (Tabla 19). Si bien es cierto que el área bajo la curva fue de 0,56 ( IC 95%: 0,51-0,60;  $p = 0,020$ ) ( Figura 8).

Tabla 19.-. Comparación de los valores de NTproBNP en función de la variables de ingreso hospitalario.

	N ( % )	NTproBNP pg/mL Mediana (rango intercuantil)	p
Ingreso Hospitalario			<b>0,039</b>
No	68 ( 30,1)	2900 ( 1539-6315)	
Sí	137 (38,5)	3897 (1874-8343)	

\*El punto de corte del NT-proBNP se estableció en  $\geq 5180$  pg/ml.

Figura 8. Curva ROC para el NTproBNP con respecto al ingreso hospitalario.



### 5.3.2 Relación del NT-proBNP con las variables Resultado a 30 días.

En nuestro trabajo el número de pacientes que falleció a los 30 días de la fecha de atención en urgencias fue de 62 (10,6%) y el número de visitas a urgencias fue de 142 (25,9%). Al analizar la asociación entre el valor de NTproBNP  $\geq 5180$  pg/dL con mortalidad y visita a los 30 días se documentó que existía una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad a los 30 días ( $p > 0,001$ ) y no así con la visita a los 30 días ( $p = 0,495$ ). (Tabla 20). La capacidad discriminativa del NTproBNP fue moderada y estadísticamente significativa para la mortalidad a 30 días, pero no tuvo ningún valor discriminativo para la visita. (Figura 9 y 10).

Tabla 20.-. Comparación de los valores de NTproBNP en función de las variables mortalidad y visita a 30 días.

	N ( % )	NTproBNP pg/mL Mediana (rango intercuantil)	P
Mortalidad a 30 días			<b>&lt;0,001</b>
No	523 (89,4 )	3.161 (1.603-6.465)	
Sí	62 (10,6)	7.707 (3.037-21.716)	
Visita a 30 días			<b>0,495</b>
No	407 (74,1)	3.319-(1.667-7.375)	
Sí	142 (25,9)	3.638(1.766-6.349)	

\*El punto de corte del NT-proBNP se estableció en  $\geq 5180$  pg/ml.



Figura 9. Curva ROC para el NTproBNP con respecto a su capacidad clasificadora de la mortalidad a 30 días.

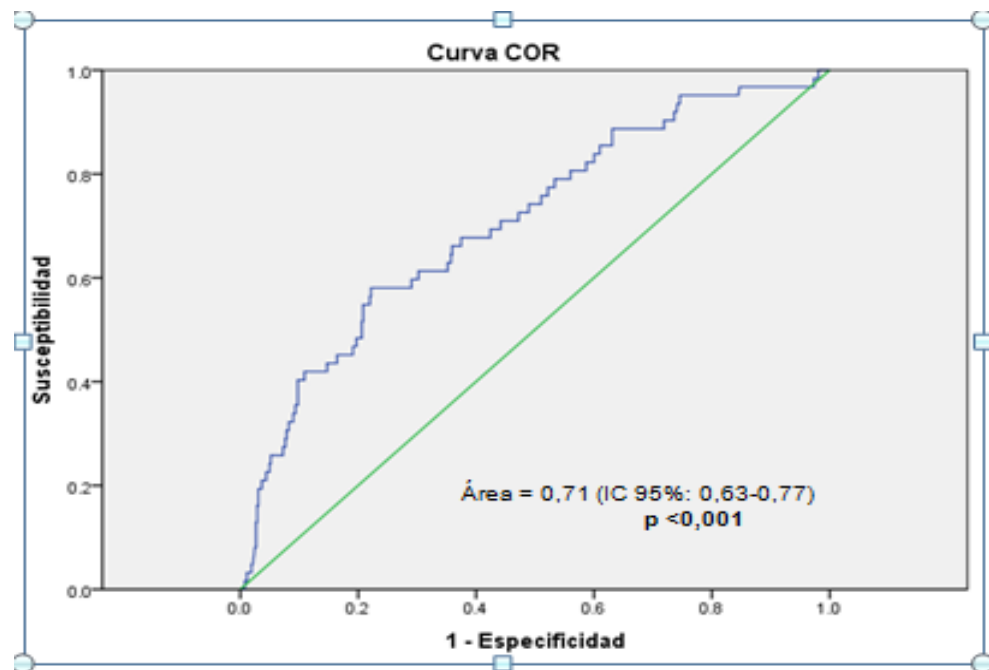
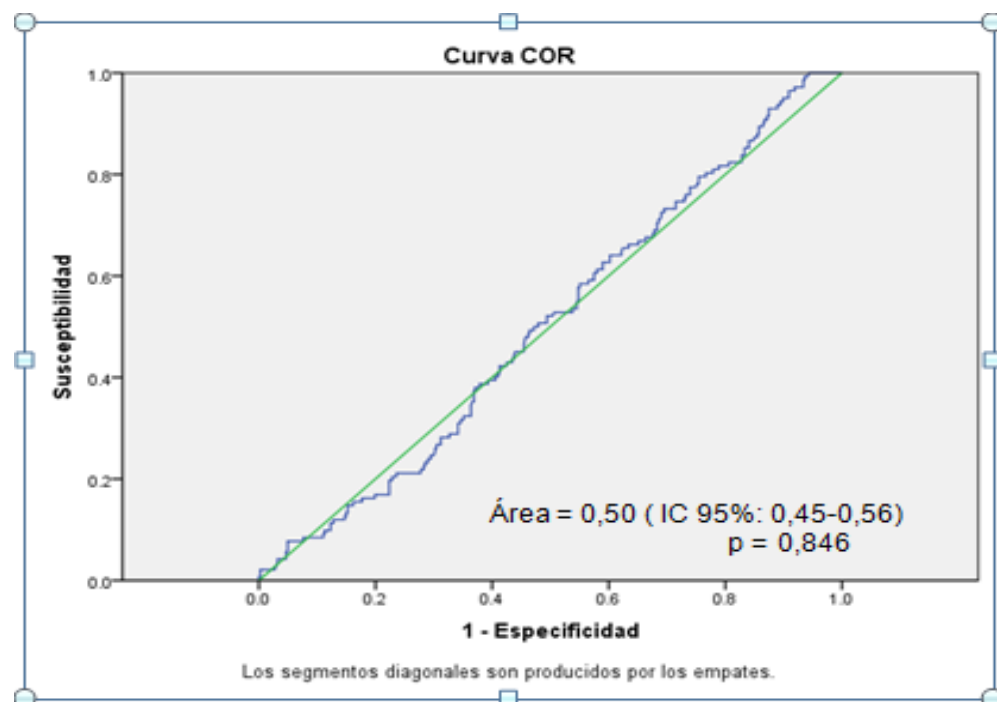


Figura 10. Curva ROC para el NTproBNP con respecto a su capacidad de revisita a 30 días.



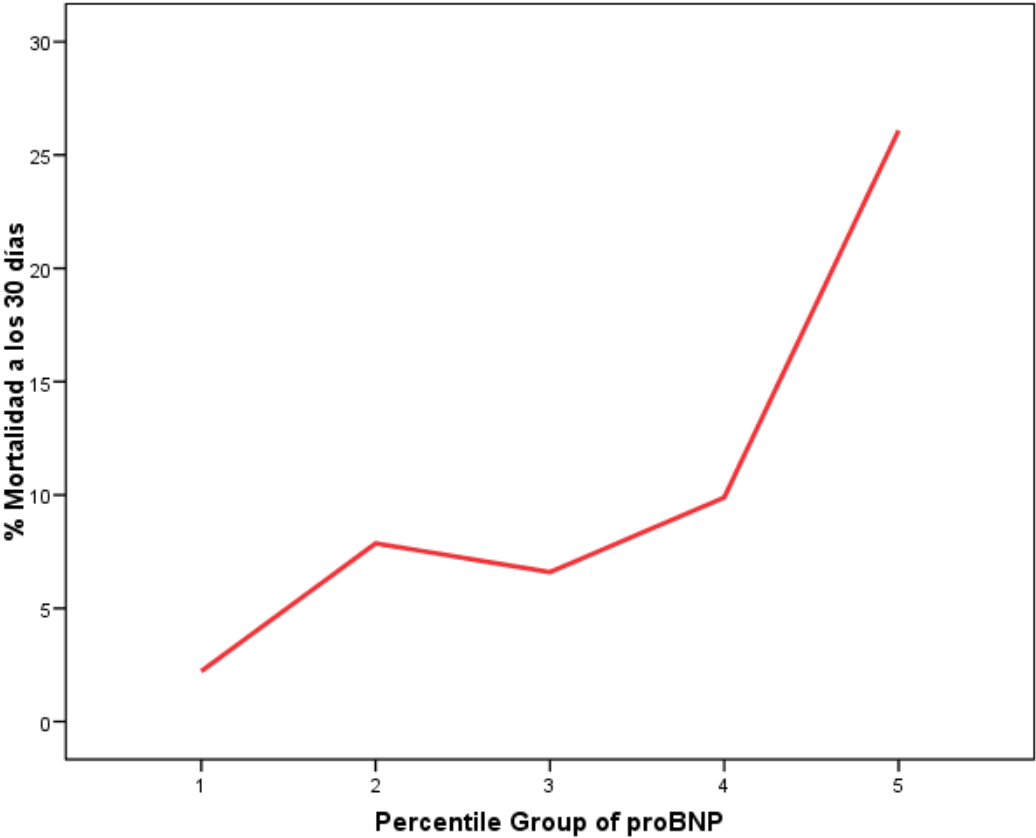
### 5.3.3 Validación del punto de corte de NT-pro-BNP en relación a mortalidad 30 días.

Cuando analizamos los puntos de corte en función de los deciles y quintiles del NTproBNP en función de mortalidad a 30 días, se vió el punto de corte de 5180 adoptado de estudios previamente publicados fue válido a la hora de clasificar en nuestra muestra (Tabla 21 y figura 11).

Tabla 21. Puntos de corte de NTproBNP en percentiles y quintiles en función de la mortalidad a 30 días.

Percentil	NTproBNP			Mortalidad a 30 d.		
				No	Si	
10	980,2					
20	1605	1	Recuento	88	2	90
25	1931,25		% de Percentile Group of proBNP	97,77	2,2	100
30	2157,7	2	Recuento	82	7	89
40	2649,9		% de Percentile Group of proBNP	92,13	7,9	100
50	3462	3	Recuento	85	6	91
60	4755,2		% de Percentile Group of proBNP	93,40	6,6	100
70	6556,8	4	Recuento	82	9	91
75	8039,75		% de Percentile Group of proBNP	90,10	9,9	100
80	9779,6	5	Recuento	68	24	92
90	19462		% de Percentile Group of proBNP	73,9	26,1	100
			Recuento	405	48	453
			% de Percentile Group of proBNP	89,40	10,6	100
						p<0,001

Figura 11.- Gráfica de los valores de NTproBNP y la mortalidad a 30 días.



## 5.4 FACTORES QUE DETERMINAN LA ELEVACIÓN DEL NTproBNP

Al realizar un análisis multivariable de las variables independientes y de resultado se evidenció que los valores de NTproBNP  $\geq 5180$  pg/dL además de la mortalidad a 30 días están influidos por el aclaramiento renal y la severidad del episodio agudo ( NYHA III-IV). (Tabla 22).

Tabla 22.- Análisis Multivariable de los Factores Independientes asociados al punto de corte de NT-ProBNP  $\geq 5180$  pg/dL.

		p	OR	I.C. 95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Paso 8ª	FGE_grados	,000			
	FGE_grados(1)	,441	1,317	,654	2,655
	FGE_grados(2)	,000	3,950	1,832	8,517
	NYHA_EP_Cat(1)	,012	4,852	1,415	16,630
	Constante	,631	,857		

Ajustado por las variables: Episodio de insuficiencia cardiaca previa, EPOC, IRC, Índice de Barthel < 60, Ingurgitación yugular, NYHA del episodio III-IV, Hiponatremia, Creatinina >2, Grados de filtrado glomerular.

## 5.5 ANÁLISIS MULTIVARIABLE DEL NTPROBNP $\geq 5180$ PG/DL EN FUNCIÓN DE LA MORTALIDAD A 30 DÍAS.

Al introducir la variable NTproBNP en un modelo multivariable con las variables previamente definidas que influyen en la mortalidad a 30 días, se comprobó que todas ellas, con excepción de la TAS < 100mmHg seguían comportándose como factores predictivos independientes. (Figura 23).

El modelo tiene una sensibilidad del 73% y una especificidad del 79% para predecir la mortalidad a 30 días en los pacientes ancianos atendidos por insuficiencia cardiaca aguda en los servicios de urgencias hospitalarios.

Tabla 23.-Análisis Multivariable de los Factores Independientes asociados a Mortalidad a 30 días.

		p	OR	I.C. 95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
	<b>Barthel <math>\leq 60</math></b>	<0,001	3,303	1,725	6,324
	<b>Hiponatremia</b>	0,049	1,968	1,004	3,859
	<b>NT-proBNP <math>\geq 5180</math></b>	<0,001	3,454	1,798	6,638
	<b>NYHA basal III-IV</b>	0,016	2,208	1,161	4,201

Ajustado por las variables: NYHA basal III-IV, Índice de Barthel < 60, Presión arterial < 100 mHg, NYHA del episodio III-IV, Hiponatremia, Grados de filtrado glomerular, NT-proBNP  $\geq 5180$  pg/dL.

## DISCUSIÓN

## 6 DISCUSIÓN

### ANÁLISIS DE LA MUESTRA

Se trata de una cohorte de pacientes muy años (edad media de 80 años) y predominantemente de sexo femenino (55%), con importante dependencia funcional basal (I. Barthel < 60 puntos = 25%). Los factores de riesgo cardiovascular más frecuentemente encontrados fueron la hipertensión arterial (84%), la fibrilación auricular (52%), la diabetes mellitus (46%), y la insuficiencia renal crónica (21%).

Según nuestro conocimiento, hasta la fecha es una de las series descritas en la literatura nacional e internacional más longevas con ICA e incluye a todos los pacientes atendidos en urgencias. Dados los criterios de selección, dicha muestra engloba un perfil de pacientes más real, es decir de la práctica clínica diaria (edad avanzada, con un grado importante de comorbilidad y de dependencia funcional, y con origen hipertensivo), y no similar a los incluidos en los ensayos clínicos con medicamentos (más frecuentemente varones, independientes, escasa comorbilidad y con origen isquémico). Además, desde un punto de vista epidemiológico, tiene la particularidad de ser una foto más global, ya que los estudios epidemiológicos previos de pacientes con ICA proceden de grandes series de pacientes ingresados en salas de cardiología o unidades de cuidados intensivos (ADHERE, OPTIMIZE-HF, EHFS, Italian Acute Heart Failure Survey y EFICA).

Cuando analizamos los factores de riesgo cardiovascular comparado con los estudios previamente publicados, destacar el mayor porcentaje de hipertensión arterial (84% vs 50-70%), diabetes mellitus (46% vs 25-40%) y fibrilación auricular (52% vs 25-35%), y menor el de cardiopatía isquémica (35% vs 45-65%) que en otras series <sup>(49) (50) (51) (52) (53)</sup>.

Las diferencias presentes en los factores de riesgo cardiovascular en nuestra cohorte de pacientes ancianos, respecto a las series previas, puede ser consecuencia de la edad media de la muestra. La presencia de factores de riesgo como la cardiopatía isquémica probablemente confiera un mayor riesgo vital, y por tanto condicionen el perfil cardiovascular en dicho grupo de edad tan longevo. De hecho, estudios previos realizados en una cohorte de pacientes ancianos ingresados en unidades de geriatría mostraron un perfil cardiovascular similar <sup>(54)</sup>. Por otro lado, en consonancia otros estudios previos, describieron como la existencia de un mayor porcentaje de pacientes de sexo femenino, podría justificar la elevada edad media, y el mayor porcentaje de hipertensión arterial y la menor prevalencia de cardiopatía isquémica y de disfunción sistólica respecto a los varones <sup>(55) (56)</sup>.

En nuestro trabajo el número de pacientes que falleció a los 30 días de la fecha de atención en urgencias fue del 10,6% y el número de visitas a urgencias fue de 26%. A pesar que no hemos encontrado estudios llevados a cabo en una población similar, es importante destacar que investigaciones previas han descrito que el grado de dependencia funcional basal, se relaciona con la



mortalidad a corto plazo <sup>(25)</sup>, y la elevada comorbilidad con una mayor tasa de mortalidad, reingreso y riesgo de complicaciones <sup>(31)</sup>.

## **CARACTERÍSTICAS Y MANEJO DEL EPISODIO AGUDO**

La disnea de reposo fue el síntoma más frecuente (78%), seguido de los edemas periféricos (73%) y de la ortopnea (63%). La mayoría de los pacientes tenía un grado funcional avanzado de IC (NYHA III-IV en el 85% de los casos). La sintomatología y manifestaciones clínicas de nuestros pacientes no difieren de los mostrados en las series previamente publicadas, pues la mayoría manifiestan estados de hipervolemia, con síntomas congestivos pulmonares y sistémicos. Un hecho importante a destacar en nuestra cohorte es que los pacientes acudieron a urgencias más frecuentemente con disnea de reposo o mínimos esfuerzos, en comparación con otros estudios, que acuden con disnea de esfuerzo <sup>(49) (50) (51) (52) (53)</sup>.

Respecto al tratamiento inmediato de los pacientes ancianos atendidos por ICA en urgencias, apuntar que la gran mayoría recibió tratamiento con diurético de asa por vía intravenosa, pero sólo uno de cada diez en forma de perfusión continua. Respecto al uso de nitratos, solamente uno de cada cuatro pacientes, fueron tratados con nitroglicerina por vía intravenosa. Según nuestro conocimiento, no existen estudios previos que comparen el tratamiento en fase aguda de la ICA en urgencias en la población anciana con más joven. Indistintamente, nos gustaría destacar el bajo porcentaje de uso de la perfusión continua intravenosa de diuréticos en aquellos pacientes con congestión moderada o grave, dado su mejor perfil de eficacia y seguridad respecto a los

bolos clásicos intermitentes, y de ventilación no invasiva, que a pesar de similar al de otras series como la del Euroheart Failure Survey-II <sup>(57)</sup>, está muy lejos de lo esperado, teniendo en cuenta el porcentaje no desdeñable de edema agudo de pulmón e ICA hipertensiva. Por otra parte, y a pesar de las recomendaciones y las guías clínicas publicadas sobre el manejo de la ICA <sup>(58)</sup>, existe un porcentaje llamativamente bajo de mantenimiento del tratamiento con beta-bloqueante e IECA-ARA. Una posible razón a este hecho podría ser el elevado porcentaje de pacientes con insuficiencia renal aguda, lo cual se ha descrito previamente que limita el uso de estos grupos farmacológicos principalmente en la fase aguda, con las significativas implicaciones en el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca <sup>(59)</sup>.

En relación con el tratamiento prescrito previa llegada a los SUH, destacar que sólo uno de cada tres pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca crónica tenía prescrito un beta-bloqueante. Este dato es significativamente menor al de otras series previamente descritas, el cual fue del 37% en Europa y 48% en EEUU <sup>(49) (50) (51) (52) (53)</sup>. El porcentaje de pacientes que siguen este tratamiento es claramente subóptimo. De hecho, se ha descrito que el uso ambulatorio de betabloqueantes y antagonistas de la aldosterona está significativamente disminuido en la población anciana con respecto al resto de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, mientras que el resto de tratamiento se usa de forma similar <sup>(60)</sup>. Este dato es de vital importancia, ya que se ha demostrado que el tratamiento crónico con betabloqueantes disminuye la mortalidad y los ingresos hospitalarios y este beneficio también existe para los mayores de 65

años <sup>(61)</sup> y que la reducción o retirada del betabloqueante en fase aguda se ha asociado a mayor mortalidad <sup>(62)</sup>.

Con respecto a las enfermedades asociadas, los procesos más frecuentes encontrados tras la valoración de urgencias fueron la insuficiencia renal cuantificada a través del filtrado glomerular según la fórmula MDRD < 60 ml/hora (80%), seguida de la anemia evaluada como hematocrito <36% (61%) y la hiponatremia <135 mEq/L (25%).

En un artículo recientemente publicado que englobó a 2.431 pacientes ingresados por ICA, se afirma que la anemia es una de las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica descompensada, y que está presente en un 59% <sup>(63)</sup>. Además se ha descrito como un factor independiente de reingreso a corto plazo <sup>(64)</sup> existiendo todavía contradicción en lo referente a su papel pronóstico a corto plazo <sup>(63)</sup>. Está sobradamente descrita en la literatura previa la elevada asociación de la anemia en los pacientes con ICA avanzada. En consonancia con nuestros resultados, Androne et al describió una relación entre el grado de la NYHA y la presencia de anemia, es decir, aquellos con una clase funcional II de la NYHA tenía anemia en el 33% de los casos, y aquellos con grado IV presentaron la misma en un 68% de las veces <sup>(51)</sup>. Otros factores que justifican la elevada prevalencia de anemia en nuestro estudio, son la edad avanzada, el sexo femenino, la propia existencia de insuficiencia renal, la diabetes y la hipertensión arterial <sup>(52)</sup> <sup>(53)</sup>. Además, es común y así está descrito previamente en los pacientes con IC, especialmente si son de edad avanzada, que puedan tener deficiencia de

hierro por problemas de malabsorción o de malnutrición, así como el empleo crónico de antiagregantes y/o anticoagulantes, y la eventual gastritis urémica asociada a la insuficiencia renal aunque estos factores etiológicos de la anemia no fueron investigados en nuestro estudio <sup>(52)</sup> <sup>(54)</sup>

En cuanto a la insuficiencia renal, destacar que ocho de cada diez pacientes presentaron un filtrado glomerular menor de 60 ml/h en la fase aguda de la descompensación de la insuficiencia cardiaca. Diversos estudios previos han demostrado la relación directa entre la disfunción renal, estimada con el filtrado glomerular, y la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca. De la base de datos del estudio CHARM, se observa una relación directamente proporcional entre los diferentes niveles de filtrado glomerular y la mortalidad de origen cardiovascular combinada, así como con la necesidad de hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca indistintamente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo <sup>(65)</sup>. En un meta-análisis reciente que englobaba 16 estudios confirmaba estos resultados, y demostró que la mortalidad empeoraba al incrementar el rango de deterioro, un 15% por cada 0,5mg/dL de incremento en los valores de creatinina y un 7% por cada 10mL/min de deterioro en el aclaramiento renal. <sup>(55)</sup> En nuestro estudio el porcentaje de pacientes con creatinina plasmática mayor de 2mg/dl en fase aguda fue en casi uno de cada 10 pacientes. En comparación con el registro ADHERE, fue significativamente menor, ya que aproximadamente el 20% de estos pacientes mostraban una creatinina sérica mayor de 2 mg/dL, un 9% por encima de 3 mg/dL, y el 5% estaba recibiendo terapia con diálisis.

Esta relación entre la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal se ha definido en la literatura médica como el síndrome cardiorrenal (SCR). Se define como una situación de afectación de ambos órganos en la que se potencian sus efectos deletéreos, de manera que el daño renal y el miocárdico progresan de forma acelerada y retroalimentándose. Además la afectación de ambos órganos dificulta enormemente el manejo clínico de ambas situaciones. En la fase avanzada de SCR aparece sobrehidratación y resistencia a diuréticos. Recordemos que muchos de los fármacos para la IC actúan a través del riñón, por lo que son frecuentes los efectos secundarios renales. Ello hace que el síndrome cardiorrenal haya sido calificado como una situación de «co-dependencia entre riñón y corazón» siendo frecuente en el mismo el hallazgo de *ERC*, resistencia a los diuréticos, anemia, tendencia a la hiperpotasemia e hipotensión<sup>(66)</sup>.

La IC e IRC en el sujeto de edad avanzada son factores de riesgo frecuentes que muchas veces coexisten. En nuestro caso cerca de un tercio de de la población con IC crónica presenta insuficiencia renal, y dos tercios de los pacientes hospitalizados con ICA presentan insuficiencia renal, definido como un FG <60 mL/min, en base a la fórmula MDRD. Ya se ha destacado que la insuficiencia renal está asociada a un incremento en la morbimortalidad de pacientes con IC. Merece la pena subrayar que, además, también se asocia a una menor prescripción de IECA o ARA II.<sup>(61)</sup>

## **NT-proBNP COMO FACTOR PRONÓSTICO.**

Existen suficientes estudios que han demostrado la asociación entre unos valores elevados del NT-proBNP y la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca <sup>(42)</sup> <sup>(49)</sup> <sup>(44)</sup>. Destacar que, hasta donde nosotros conocemos, son pocos estudios con un escaso número de pacientes los que se han practicado en los servicios de urgencias. <sup>(3)</sup>

El estudio de Januzzi et al en 2006 incluyó a 1265 pacientes de tres continentes con y sin diagnóstico de IC, para comprobar el valor diagnóstico y pronóstico a corto plazo de dicho biomarcador. Concluye que valores de NTproBNP >1800 pg/mL en los pacientes mayores de 75 años tienen una sensibilidad diagnóstica del 90% y una especificidad del 84%. Además demuestran que unos valores de NTproBNP >5180pg/mL pueden ser utilizados como predictores de mortalidad a corto plazo (76 días) con OR 5,2 (IC 95%:2,2-8,1.  $P < 0,001$ ). <sup>(56)</sup>

Fonarow et al llevó a cabo un subestudio del registro de ADHERE que englobaba a 77.467 pacientes ingresados, de los que se disponía el valor de BNP en 48.629 (63%) y datos de función ventricular en 18.164 (23%). La mortalidad intrahospitalaria fue de 19.544 (25%) Tras una división en cuartiles de acuerdo con los datos de BNP, se encontró una relación lineal entre las cifras de BNP y la mortalidad. El Q4 con BNP >1.730 pg/ mL presentó un 6% de mortalidad intrahospitalaria ( $p < 0,001$ ) con un OR 2,23 [95% IC 1,91 to 2.62 ( $p < 0.001$ )], indistintamente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

<sup>(44)</sup>

La detección de valores de NT-proBNP mayor de 4.000 pg/mL al ingreso se ha demostrado que es un potente factor predictivo de muerte y de hospitalización a corto plazo.<sup>(2)</sup> En otro trabajo se habían incluido pacientes octogenarios con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica y una determinación en sangre de NT-proBNP > 2.000 pg/mL que fueron seguidos durante 2 años. La mortalidad fue del 21% a los tres meses, del 35% al año y del 40% a los dos años. Tal como cabía prever el grupo de pacientes con niveles más elevados de NT-proBNP >10.000pg/mL mostraron una elevada mortalidad durante los primeros 100 días. Los autores concluyen que el nivel del NT-proBNP junto con la clasificación de la NYHA ofrecen una buena información pronóstica acerca de la mortalidad a corto plazo.<sup>(57)</sup>

Barsheshet et al aportó los resultados de un estudio realizado en 2010 donde se habían evaluado a 2336 pacientes con episodio de ICA. Dividiendo la muestra en dos grupos: mayores (n=1182) y menores de 75 años (n= 1154), compararon los factores predictores de mortalidad a largo plazo (4 años). Sus resultados indicaron que en el grupo actuarían como predictores de mortalidad intrahospitalaria la FEVI <50% y la PAS <115 mmHg, mientras que en el de más edad lo serían el género (ser mujer), la NYHA clase III-IV y el IAM. Como predictores de mortalidad a un año estarían en los más jóvenes, una FEVI <50%, la hiponatremia, la insuficiencia renal, una NYHA III-IV, la TAS <115 mmHg y la anemia. Entre los mayores de 75 años, la insuficiencia renal, una NYHA III-IV, la TAS <115 mmHg y la anemia. La FEVI <50% y la hiponatremia fueron potentes predictores de mortalidad en jóvenes cuando se les compara con los ancianos. Estos mismos resultados se encuentran tras un seguimiento de 4 años.<sup>(58)</sup>

Algunos autores han sugerido que la interpretación de los datos de NT-proBNP en los pacientes ancianos con cierto grado de comorbilidad debe hacerse con mucha cautelo, y que se deben evaluar otros aspectos además de la insuficiencia cardiaca.<sup>(47)</sup> Esto es debido a la evidencia de que el NT-proBNP está influido por numerosos factores cardiacos y no cardiacos, como son principalmente la propia edad, el sexo, y la función renal, el índice de masa corporal<sup>(50)</sup>. Todo ello contribuye, tal y como se ha comentado, a añadir factores de confusión a la hora de interpretar el papel pronóstico del NT-proBNP.<sup>(51) (52) (53)</sup>

En nuestro estudio el punto de corte del NT-proBNP mayor o igual a 5.180 pg/ml ha mostrado, al igual que en estudios previos con población adulta<sup>(56)</sup>, que es útil para discriminar la mortalidad en 30 días indistintamente de la insuficiencia renal aguda calculada según la fórmula del filtrado glomerular MDRD-4 y la severidad del episodio según la escala de NYHA. Para dicho punto de corte el análisis multivariable otorgó una OR de 3,11 (IC95% 1,71-5,66), en población anciana, en comparación con el OR 2,60 (IC 95% 1,39-4,85) que se vio cuando se analizó la totalidad de la muestra adulta atendida por ICA.<sup>(3)</sup> Esto significa que, a nuestro juicio, los pacientes con elevación de NT-proBNP por encima de dicho valor se asocian a una mayor mortalidad a corto plazo y, por ello, debería considerarse este punto de corte como crítico para recomendar una vigilancia más estrecha.

No hemos encontrado que el NT-proBNP se correlacione con el reingreso. En lo que respecta a la toma de decisión de ingreso hospitalario, existe una asociación estadísticamente significativa aunque no es un parámetro que



clasifique bien en cuanto dicha variable. Estudios previos han demostrado que los niveles de BNP elevados previos al alta son un marcador independiente de reingreso en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca aguda, incluso más relevantes que parámetros clínicos o ecocardiográficos. <sup>(61)</sup> Los datos de nuestro trabajo están en consonancia con otros publicados en población adulta vista en urgencias, <sup>(3)</sup> y con dos recientes metanálisis que han mostrado que la determinación de los péptidos natriuréticos en pacientes con disnea en urgencias no condiciona una menor tasa de reconsultas en relación a los pacientes que no se determinan ni tampoco mejora la indicación de ingreso hospitalario. <sup>(62)</sup> <sup>(63)</sup>

## **NT-proBNP E INSUFICIENCIA RENAL**

En lo que respecta a los niveles de NT-proBNP y presencia o no de insuficiencia renal, múltiples estudios han demostrado que esta situación afecta a los niveles de NT-proBNP. <sup>(54)(55)</sup>. Ello hace que se haya especulado con la posibilidad de que en la población anciana el incremento en plasma de los valores de los péptidos natriuréticos tipo B pudiera estar ocasionado por el deterioro en el filtrado glomerular a pesar de los eventuales valores normales de la creatinina plasmática. <sup>(56)</sup>

Un estudio de 71 pacientes octogenarios ingresados en un servicio de Geriátría por insuficiencia cardiaca aguda demostró que el BNP tenía utilidad diagnóstica indistintamente del valor del aclaramiento renal. <sup>(57)</sup>. En otro estudio multicéntrico de una cohorte de 714 pacientes con insuficiencia cardiaca

llevado a cabo entre marzo de 2008 y septiembre de 2009, se documentó que un 59,5% de los enfermos presentó un FG <60 mL/min  $1,73\text{ m}^2$ . De ellos, un 11,2% lo tenía inferior a 30 mL/min.

Otro estudio realizado en 132 ancianos ingresados por disnea secundaria a insuficiencia cardiaca halló como factores independientes de mortalidad a los 34 meses, valores del NT-proBNP por encima de 2.856 pg/ml, así como un aclaramiento de creatinina <30 mL/min. <sup>(58)</sup> El deterioro de la función renal se asoció de manera independiente y significativa con un aumento de mortalidad (RR 2,05; IC del 95% 1,13-3,71; p= 0,018). <sup>(59)</sup> Otros autores han demostrado que el riesgo de muerte en IC puede estar más fuertemente asociado al deterioro del filtrado glomerular que al deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. <sup>(60)</sup>

En nuestro estudio, en consonancia con lo previamente publicado la insuficiencia renal cuantificada mediante el filtrado glomerular se asoció de forma independiente a la elevación del NT-proBNP en el anciano con insuficiencia cardiaca aguda, y no influye a la hora de valorar el papel pronóstico del NT-proBNP.

## **OTROS FACTORES ASOCIADOS AL NT-PROBNP.**

Existen múltiples investigaciones que han demostrado la correlación entre la clase de la NYHA y los péptidos natriuréticos. Algunos autores afirman que el

BNP ofrece una valoración más precisa y objetiva de la severidad que la clase de la NYHA aislado. <sup>(59)</sup>

Daniels LB et al en su estudio publicado en 2007 relacionó los niveles de PN con diferentes situaciones clínicas, aparte de la IC, encontrando que presentaban una elevación tanto de BNP como NTproBNP enfermos con síndrome coronario agudo, EPOC, embolismo pulmonar, fibrilación auricular, disfunción del ventrículo izquierdo, edad avanzada, sexo femenino, insuficiencia renal, sepsis, cirrosis e hipertiroidismo. Y niveles más bajos de lo esperado se podían ver en pacientes obesos, con estenosis mitral, taponamiento cardiaco y pericarditis constrictiva. <sup>(62)</sup>

Fabbian et al en un estudio realizado en 2011 con una muestra pequeña (n=132) de pacientes muy mayores ( $80\pm 6$  años) encontró que los niveles de NT-proBNP estaban elevados en los estadios avanzados de IRC (Fig. 12). También en los pacientes con niveles bajos de hemoglobina ( $11.6\pm 2.1$  vs  $12.8\pm 1.9$  g/dL,  $p=0.003$ ), en aquellos con fibrilación auricular ( $54.3$  vs  $25\%$ ,  $p=0.001$ ) y en menor medida en los que tenían enfermedades pulmonares ( $29.7$  vs  $57.5\%$ ,  $p=0.005$ ). El análisis por regresión logística mostró que los niveles de NT-proBNP se asociaban de forma independiente con los de hemoglobina (OR 1.307, IC 95%; 1,072-1,593,  $p=0.008$ ) y con la presencia de enfermedades pulmonares (OR 3,069 IC 95%; 1.385-6,801,  $p=0.006$ ). <sup>(63)</sup>

Nosotros, a diferencia de estas publicaciones, no hemos encontrado que el sexo, la presencia de anemia, de fibrilación auricular, de valvulopatía, o de enfermedades pulmonares afecten a los niveles de NT-proBNP.<sup>(60) (55)</sup>

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Como limitaciones del estudio en primer lugar los resultados son aplicables a una población y un medio hospitalario similares al nuestro.

En segundo lugar, la determinación del NT-proBNp no se hizo a todos los pacientes sino a aquellos en los que el médico lo creyó oportuno, por lo que es posible que exista algún sesgo de selección que pueda haber influido en los resultados.

En tercer lugar, no se ha cuantificado el índice de masa corporal ni la función ventricular en urgencias, que son datos que pueden modificar los valores de los péptidos natriuréticos tipo B. Por tanto, se debe ser cauto al recomendar un punto de corte único en los niveles de NT-proBNP como valor pronóstico para todas las situaciones clínicas, ya que éste puede variar debido a la prevalencia y gravedad de la población estudiada, de la comorbilidad y del tratamiento recibido.

En cuarto lugar, el verdadero impacto en la práctica clínica de la realización de dicho biomarcador sólo puede ser evaluado mediante la realización de estudios aleatorizados.

En quinto lugar, el estudio se contempló un análisis multivariable predefinido no realizándose la búsqueda de un modelo pronóstico global ni relacionado con el perfil del paciente.

Y por último, tampoco hemos realizado una comparación entre el BNP y el NT-proBNP a la hora de comprobar el mejor biomarcador a la hora de estratificar el riesgo.

## CONCLUSIONES

## 7 CONCLUSIONES

1. Se ha desarrollado un modelo de variables cualitativas que incluye la presencia de hiponatremia (natremia  $<135$  mEq/dl), de situación basal cardiorrespiratoria grado moderado-severo (NYHA III-IV), de dependencia funcional severa (Índice de Barthel  $\leq 60$ ), y el valor de NT-pro\_BNP  $\geq 5.180$  pg/ml a la llegada a urgencias del paciente ancianos con insuficiencia cardíaca aguda que permite predecir la mortalidad a 30 días con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 79%.
2. El NT-proBNP ha demostrado ser un biomarcador plasmático independiente de mortalidad a 30 días, y no de revisita a 30 días, en los pacientes ancianos atendidos en los servicios de urgencias españoles.
3. Existe una asociación entre el NT-proBNP y la toma de decisión de ingreso hospitalario en los ancianos con insuficiencia cardíaca aguda en urgencias.
4. El punto de corte del NT-proBNP  $\geq 5.180$  descrito previamente en la literatura tiene utilidad a la hora de predecir la mortalidad a 30 días en los ancianos con insuficiencia cardíaca aguda.
5. El síndrome cardiorrenal está presente en el 90% de los pacientes de 65 años o más atendidos por insuficiencia cardíaca aguda.

6. La insuficiencia renal cuantificada mediante el filtrado glomerular y la severidad del episodio agudo se asocian de forma independiente a la elevación del NT-proBNP en el anciano con insuficiencia cardiaca aguda.
7. El NT-proBNP no se correlaciona con los diferentes escenarios clínicos de insuficiencia cardiaca aguda en la población anciana.
8. La población anciana atendida por insuficiencia cardiaca aguda, es de edad muy avanzada, de predominio femenino, con comorbilidad elevada y cierto grado de dependencia.



## **GLOSARIO**

## 8 GLOSARIO

- ABC: área bajo la curva.
- AHA: American Heart Association
- AP: Atención Primaria.
- CI: Cardiopatía Isquémica
- ClCr: Aclaramiento de creatinina
- COR: curvas de rendimiento diagnóstico.
- DE: Desviación estándar.
- ECV: Enfermedad Cardiovascular
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- ESC: Sociedad Europea de Cardiología
- FE: Fracción de Eyección
- HCSC: Hospital Clínico San Carlos.
- IB: Índice de Barthel
- IC: intervalo de confianza.
- ICA: Insuficiencia Cardíaca Aguda
- ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva
- IM: Infarto Miocárdico
- INE: Instituto Nacional de Estadística
- MTS: Manchester Triage System.
- NYHA: New York Heart Association
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OR: odds ratio (razón de ventajas).
- PN: Péptido Natriuréticos

- RIC: rango intercuartílico.
- SCA: Síndrome Coronario Agudo
- STM: Sistema de Triage de Manchester.
- SUH: Servicio de Urgencias Extrahospitalario.
- TAS: Tensión arterial sistólica

## BIBLIOGRAFÍA

## 9 BIBLIOGRAFÍA

1. Comín J, Muñoz R, Cuenca JJ, et al. Temas de actualidad en insuficiencia cardiaca. Rev Esp Cardiol. 2009;62;92-100.
2. Perna ER. Utilidad de los marcadores serológicos en el diagnóstico y estratificación de riesgo de la insuficiencia cardiaca. Rev Insuf Cardiaca 2006; 2:55-61.
3. Jacob J, Llorens P, Martín-Sánchez FJ et al. Valor pronóstico de la determinación urgente del péptido natriurético tipo B en los servicios de urgencias en pacientes con insuficiencia cardiaca: estudio PICASU-1. Emergencias 2011; 23: 183-192.
4. Shocken D, Emelia JB, Fonarow G, et al. Prevention of Heart Failure. Circulation. 2008;117;2544-2565.
5. Omran A. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. Milbank Memorial fund Quarterly 1971;49:509-38.
6. Murray C, López A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020. Global Burden of Disease Study. 1997. Lancet; 349:1498-1504.
7. Ribera Casado JM, Insuficiencia Cardiaca en el paciente mayor: aspectos clínicos. Geriatria en Atención Primaria. Editorial Aula Médica. Ribera Casado JM, Cruz Jentoft A. 4ª edición, Madrid 2008: 321-29.
8. Banegas JR, Rodríguez F, Guallar-Castillón P. Situación Epidemiológica de la insuficiencia cardiaca en España. Rev Esp Cardiol. 2006;6C:4-9.
9. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The Epidemiology of Heart Failure: The Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993;22: 6A-13A.
10. Rodríguez-Artalejo F, Banegas J, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. Rev Esp Cardiol 2004; 57: 163-70.
11. Mosterd A, Hoes A. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007;93:1137-1146.
12. Mercé J, Ribera JM. Predictors of mortality in older patients following heart failure: Five years prospective follow-up study. Facts Res & Interv Geriatr 1997;: 97-103.

13. Díaz-Castro O, Datinob T, López-Palopc R y Martínez-Sellésb M, Actualización en cardiología geriátrica. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:3-12.
14. Banerjee P, Banerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JGF. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:138-41.
15. Senni M, Redfiel M. Heart Failure with preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1277-82.
16. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2008. Grupo de Trabajo de la ESC en colaboración la Heart Failure Association (HFA) y aprobada por la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM).
17. Kirkwood F. A. Jr. MD, Gregg C. Fonarow MD, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am. Heart Journal* Vol. 149, 2005; 209-216.
18. Cotter G, Felker GM, Adams KF, Milo-Cotter O, O'Connor CM. The pathophysiology of acute heart failure- is it all about fluid accumulation? *Am Heart J*. 2008; 155:9-18.
19. Gheorghiade M. Pang P.S et al. Acute Heart Failure Syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009;53;557-573.
20. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pococ SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007;297: 1883-91.
21. Hermann DD, Greenberg BH. Prognostic factors in heart Failure. New York:Churchill Livingstone 1997:439-54.
22. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003;290:2581-87.
23. Fonarow GC, Adams Jr KF, Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;293:572-80.

24. Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, D'Ambrosio LP et al. Development and validation of a multidimensional prognostic index for 1 year mortality from the comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation Res* 2008; 11: 151-61.
25. Miró O, Lorens P, Martín-Sánchez FJ et al. Factores pronósticos a corto plazo en los ancianos atendidos en urgencias por insuficiencia cardíaca aguda. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62: 757-64.
26. Boxer R, Wang Z, Stephen J, et al. The Utility of the 6-Minute walk test as a measure of frailty in older adults with heart failure. *Am J Geriatr Cardiol* 2008;17:7-12.
27. Barshshet A, Shotan A, Cohen E et al. Predictors of long-term (4 year) mortality in elderly and Young patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12:833-40.
28. Fried LP; Xue Q-L, Cappola AR, et. al: Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: Implications for etiology and treatment. *J Geront A Biol Sci Med Sci* 2009;64:1049-57.
29. Pilotto A, Addante F, Franceschi M et al. Multidimensional Prognostic Index Based on a Comprehensive Geriatric Assessment Predicts Short-Term Mortality in Older patients with Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2010;3:14-20.
30. Uthamalingam S, Kandala J, Daley M, Capodilupo R, Januzzi J. Acute delirium predicts short-term re-hospitalization among elderly patients admitted with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:A137.E1286.
31. Formiga F, Chivite D, Casas S, et al. Valoración funcional en pacientes ancianos ingresados por insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:740-2
32. Vidán MT, Bueno H, Wang Y, Schreiner G, Ross JS, Chen J, et al. The relationship between systolic blood pressure on admission and mortality in older patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:148-55.

33. Ankur Sandhu A, Soman S, Hudson M, Besarab M. Managing anemia in patients with chronic heart failure: what do we know? *Vasc Health Risk Manage*.2010;6:237-52.
34. Van der Wal MH, Van Veldhuisen DJ, Veeger NJ, Rutten FH, Jaarsma T. Compliance with non-pharmacological recommendations and outcome in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2010;31:1486-93.
35. Ferrante D, Varini S, Macchia A, Soifer S, Badra R, Nul D, et al. Long-term results after a telephone intervention in chronic heart failure DIAL (Randomized Trial of Phone Intervention in Chronic Heart Failure) follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:372-8.
36. Anguita M, Jimenez-Navarro M, Crespo M et al. Effect of a Training Program for Primary Care Physicians on the Optimization of Beta-Blocker Treatment in Elderly patients with heart Failure. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:677-85.
37. Frankel DS, Piette JD, Jessup M et al. Validation of Prognostic Models Among Patients with Advanced Heart Failure. *J Cardiol Fail* 2006;12:430-38.
38. Zarco Gutiérrez P, El envejecimiento del corazón. Un camino hacia la Insuficiencia cardiaca. *Insuficiencia Cardiaca en las personas mayores*. Editorial Glosa. Barcelona 2002: 9-23.
39. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2001; 115; 949 – 52.
40. Braunwald E, Biomarkers in Heart Failure, Review article, *The New England journal of Medicine*. Mayo 2008; 358: 2148-59.
41. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak MG, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
42. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department ( PRIDE) Study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54.
43. Blondé-Cynober F, Morineau G, Estrugo B, Fillie E, et al. Diagnostic and prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) concentrations en very



elderly heart disease patients: Specific geriatric cut-off and impacts of age, gender, renal dysfunction, and nutritional status. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2011;52:106-110.

44. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips Co, Givertz MM, Lopatin M, Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiology* 2007; 49: 1943-50.
45. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal pro-BNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure; *Clin Chem* 2006;52:1528-38.
46. Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease; the PEACE trial. *J Am Coll Cardiology* 2007; 50: 205-214.
47. Jensen J, Ma Li-Ping, Bjurman C et al. Prognostic values of NTproBNP/BNP ratio in comparison with NTproBNP or BNP alone in elderly patients with chronic heart failure in a 2-year follow up. *Int J Cardiol.* 2011;155:1-5.
48. Alehagen U, Goetze Jens Peter, Dahlstrom U. Reference intervals and decision limits for B-type natriuretic peptide (BNP) and its precursor (NT-proBNP) in the elderly. *Clinica Chimica Acta* 2007;382:8-14.
49. Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA et al. Cardiovascular Health Study Research Group. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56: 158-66.
50. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101: 2118-21.
51. Boxer R, Kleppinger A, Ahmad A, et al. The 6-Minute Walk is Associated with frailty and predicts mortality in older adults with heart failure. *Cong Heart Fail.* 2010; 16:208-13.
52. Kulminsky Am, Ukraintseva SV, Kulminskaya IV et al. Cumulative deficits better characterize susceptibility to death in elderly people than phenotypic frailty: lessons from the cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 898-903.

53. Rich MV, Beckham V et al. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J. Med.* 1995; 333: 1190-5.
54. Konstam V, Salem D et al. Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalization in 5,025 patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996; 78:890-5.
55. Burns RB, McCarthy EP et al. Outcomes for older men and women with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45:276-80
56. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al: Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:61-67.
57. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al; Renal impairment and outcomes in heart failure: Systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47: 1987-96.
58. Mahan NG, Blackstone EH, Francis GS, Starling RC III, Young JB, alongside functional capacity in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40: 1106-13.
59. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardio.* 2000; 35: 681-89.
60. Amsalem Y, Garty M, Schawartz R et al: Prevalence and significance of unrecognized renal insufficiency in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1029-36.
61. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal and renocardiac syndromes: the need for a comprehensive classification and consensus. *Nat Clin Prac Nephrol.* 2008; 4: 310-1.
62. Pascual-Figal DA, Cerdán Sánchez MC, Noguera Velasco JA, Casa Pina T, Muñoz Gimeno L, García Rodríguez R, et al. Utilidad del NTproBNP en el manejo urgente del paciente con disnea severa y diagnóstico dudoso de Insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1155-61.

63. Januzzi JL Jr, Sakhuja R, O'donoghue M, Baggish AL, Anwaruddin S, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide test for prediction of 1 year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Arch Intern Med.* 2006; 166:315-20.
64. Witham M, Gillespie N, Hutcheon S et al. B-Type Natriuretic Peptide is associated with Mortality in Older Functionally Impaired Patients. *JAGS* 2005;53:1991-95.
65. Boxer R, Kleppinger A, Ahmad A, Annis K, Hagen D, Kenny A. The 6-minute walk is associated with frailty and predicts mortality in older adults with heart failure. *Congest Heart Fail* 2010;16:208-13.
66. Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S et al. A Simple Risk Score to predict in-Hospital Death of Elderly Patients with acute decompensated Heart Failure- Hypoalbuminemia as an additional prognostic factor-. *Circ J* 2009;73: 2276-281.
67. Arques S, Roux E, Sbragia P et al. Usefulness of serum albumin concentration for in-hospital risk stratification in frail, elderly patients with acute heart failure. Insights from a prospective, monocenter study. *International Journal of Cardiology* 2008; 265-67.
68. Ezekowitz J, Bakal J, Kaul P et al. Acute heart failure in the emergency department: Short and long-term outcomes of elderly patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2008; 308-13.
69. RED-HFTM Trial-Reduction of Events With Darbepoetin Alfa in Heart Failure Trial. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00358215>.
70. Fonarow G. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J* 2008; 155:200-7.
71. Filippatos G., Zannad F. et al. An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. *Heart Fail Rev* 2001;12:87-90.
72. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:675-83.

73. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008;359:142-51.
74. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trial. *JAMA*. 2007;297: 1332-43.
75. Vasan R, Wilson P. Epidemiology and causes of heart failure. UpToDate september 2011.
76. Owan T, Hodge D, Herges R et al; Trends in prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2006;355: 251-259.
77. Cowie M.R, Mosterd A, Wood D.A, The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-225.
78. Arend M, Arno WH. Clinical Epidemiology of Heart Failure. *Heart*. 2007;93;1137-1146.
79. Akhter MW, Aroson D, Bitar F et al. Effect of elevated admission serum creatinine and its worsening on outcome in hospitalized patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2004;94:957-60.
80. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810–819.
81. Rogers RK, Stoddard GK, Greene T et al. Usefulness of adjusting for clinical covariates to improve the ability of B-type natriuretic peptide to distinguish cardiac from noncardiac dyspnea. *Am J Cardiol* 2009;104:689-94.
82. Nomura H, Hayashi T, Esaki T et al. Standardization of Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentrations in Older Japanese-Relationship to Latent Renal Dysfunction and Ischemic Heart Disease. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1504-09.

83. Escande M, Mordarska M, Marsoubian L. B-type natriuretic peptide levels and renal function in the diagnosis of heart failure in the elderly. *Ann Cardiol Angeiol* 2010;59:260-2.
84. Reny JL, Millot O, Vanderecamer T et al. Admission NT-proBNP levels, renal insufficiency and age as predictors of mortality in elderly patients hospitalized for acute dyspnea. *Eur J Intern Med* 2009;20:14-9.
85. Kuster GM, Tanner H, Printzen G et al. B-type natriuretic peptide for diagnosis and treatment of congestive heart failure. *Swiss Med Wkly* 2003;133:623-28.
86. Logeart D, Thabut G, Jourdain P et al. Predischage B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after, decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:635.
87. Lam LL, Cameron PA, Schneider HG et al. Meta-analysis: Effect of B-Type Natriuretic Peptide Testing on Clinical Outcomes in Patients with Acute Dyspnea in the Emergency Setting. *An Int Med* 2010;153:728-35.
88. Trinquart L, Ray P, Riou B et al. Natriuretic peptide testing in EDs for managing acute dyspnea: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2011; 29:757-67.
89. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-68.
90. Fabbian F, De Giorgi A, Pala M et al. Elevated NTproBNP should be interpreted in elderly patients presenting with dyspnea. *European Journal of Internal Medicine* 2011;22:108-11.
91. Young JB, Abraham WT, Albert NM, Gattlough W et al. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol* 2008;101:223-30.
92. Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). La insuficiencia cardíaca en los servicios de medicina interna (estudio SEMI-IC). *Med Clin* 2002;118:605-10.

93. Androne AS, Katz SD, Lund L et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:226-29
94. Pagourelas ED, Koumaras C, Kakafika AI et al. Cardiorenal anemia syndrome: do erythropoietin and iron therapy have a place in the treatment of heart failure? *Angiology* 2009;60:74-81
95. Tang YD, Ktaz SD. Anemia in Chronic Heart Failure:prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006;113:2454-61
96. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K et al. Anemia and mortality in heart failure patients. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818-27
97. Liang K, Williams A, Eddie L et al, Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome, *Crit Care med* 2008;36
98. Barsheshet A, Shotan A, Cohen E et al. Predictors of long-term (4 year) mortality in elderly and Young patients with acute heart failure. *Eur Soc Cardiol* 2010; 12:833-40
99. Casado J, Montero M, Camafort M et al. Función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca: valor pronóstico, *Rev Clin Esp.*2012;212:119-26
100. Hillege HL, Gires AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:203-10
101. Ahmed A, Campbell R. Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Heart Failure. *Heart Fil Clin.* 2008;4:387-99
102. Andersson SE, Edvinsson ML et al. Nigh NTproBNP is a strong predictor of outcome in elderly heart failure patients. *Am J Geriatr Cardiol* 2008;17:13-20
103. Jaruzzi JL Jr. Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54.
104. Ray P, Arthaud M, Birolleau S, et al. Comparison of Brain Natriuretic Peptide and Probrain Natriuretic Peptide in the Diagnosis of Cardiogenic Pulmonary Edema in Patients Aged 65 and Older. *JAGS* 2005;53:643-48.

105. Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP, et al. Should N-terminal probrain natriuretic peptide be routinely measured at admission in patients with acutely decompensated heart failure for long term risk stratification? *Eur Heart J* 2006;27:854.
106. Omland T. Advances in congestive heart failure management in the intensive care unit: B-type natriuretic peptides in evaluation of acute heart failure. *Crit Care Med* 2008;36:17-27.
107. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Prospective evaluation of beta-blocker use at the time of hospital discharge as a heart failure performance measure: results from OPTIMIZE-HF. *J Cardiol Fail* 2007;13:722-31.
108. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:91-97.
109. Herrero Puente P, Martín-Sánchez FJ, Fernández-Fernández M et al. Differential clinical characteristics and outcome predictors of acute heart failure in elderly patients. *Intern J Cardiol* 2012;155:81-16.
110. Zannad F, Mebazaa A, Jililiere Y et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. *Eur J Heart* 2006;697-705.
111. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, et al. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J* 2006;27:1207-15.
112. Cleland JG, Swedberg K, Follath F. Study Group on Diagnosis of the working Group on Heart failure of the European Society of Cardiology. The Euro Heart Failure survey Programme- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442-63.

113. Fonarow GC, Abraham WT, Albert N. Impact of evidence based heart failure therapy use at hospital discharge on treatment rates during follow-up: a report from the organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol* 2005;45:345
114. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 10,000 cases in the Acute Descompensated Heart Failure National Registry ( ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209-16.
115. Delgado Parada E, Suárez García FM, Miñana Climent JC, et al. Insuficiencia cardíaca y NT-proBNP. *Rev Esp Geriatr Gerontol*.2009;44:291-2.
116. Lenzen MJ, Rosengren A, Scholte op Reimer WJM et al. Management of patients with heart failure in clinical practice: differences between men and women. *Heart* 2008;94:1-5.
117. Galvao M, Kalman J, Demarco T et al. Gender differences in in-hospital management and outcomes in patients with descompensated heart failure: analisis from de Acute Descompensated Heart Failure National Registry ( ADHERE). *J Cardiac Fail* 2006;12:100-7.
118. Nieminen M, Brutsaert D, Dickstein K et al. Euroheart Filure Survey-II ( EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725-36.
119. Llorens P, Miró O, Marín-Sánchez FJ et al. Manejo de la insuficiencia cardiaca aguda en los servicios de urgencias, emergencias y unidades adscritas. *Emergencias* 2011;23:119-39.
120. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;66:11-15.
121. Forman D.E., Cannon C.P., Hernández A.F., Liang L., Yancy C., Fonarow G.C. Get With the Guidelines Steering Committee and Hospitals. Influence of age on the management of heart failure: findings from Get With the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF). *Am Heart J*. 2009; 157:1010-7.



122. Dulin BR, Hass SJ, Abraham WT et al. Do elderly systolic heart failure patients benefit from beta blockers to the same extent as the non-elderly? Meta-analysis of >12,000 patients in large-scale clinical trials. *Am J Cardiol* 2005;95:896-98.
123. Metra M, Trop-Pedersen C, Cleland JGF et al. Should beta-blocker therapy be reduced or withdrawn after an episode of decompensated heart failure? Result from COMET. *Eur J Heart Fail* 2007;9:901-9.
124. Grau-Amorós J, Formiga F, Urritia A. del Grupo de Trabajo de la Insuficiencia Cardíaca de la SEMI. Anemia en la Insuficiencia cardíaca crónica. *Rev Clin Esp* 2011;211:354-59.
125. Martín-Sánchez FJ, Lorens P, Herrero P et al. La Anemia en Insuficiencia Cardíaca Aguda. *Rev Clin Esp* 2012;212:161-2
126. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MS et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-78.
127. Owais D, Cowie M. Acute heart failure in the intensive care unit: Epidemiology. *Crit Care Med* 2008;36;



# 10 ANEXOS

## 10.1 ANEXO 1

### CRITERIOS FRAMINGHAM PARA EL DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA

#### *Criterios mayores*

Disnea paroxística nocturna u ortopnea

Ingurgitación yugular

Estertores

Cardiomegalia

Edema agudo de pulmón

Galope por tercer tono

Presión Venosa central > 16 mmHg

Tiempo de circulación > 25 sg

Reflujo hepatoyugular

#### *Criterios menores*

Edema maleolar

Tos nocturna

Disnea de esfuerzo

Hepatomegalia

Derrame pleural

Reducción de la capacidad vital en un tercio respecto la máxima

Taquicardia (> 120 lat/min)

Pérdida de > 4.5 Kg en 5 días en respuesta al tratamiento (podría ser criterio mayor)

Para diagnóstico de insuficiencia cardíaca se precisan dos criterios mayores o uno mayor y 2 menores.

En los criterios menores deben descartarse otras causas

## 10.2 ANEXO 2.

ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON	
Por favor, marque la casilla asociada a cada patología, en caso que el paciente la padezca	
IAM	1
Insuficiencia cardiaca	1
Enfermedad arterial periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad respiratoria crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera gastroduodenal	1
Hepatopatía crónica leve	1
Diabetes sin lesión órganos diana	1
Hemiplejia	2
Insuficiencia renal crónica	2
Diabetes con lesión órganos diana	2
Tumor o neoplasia sólida sin metástasis	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
SIDA	6
Total _____	

### 10.3 ANEXO 3.

#### ÍNDICE DE BARTHEL

	ACTIVIDAD BÁSICA DE LA VIDA DIARIA	PUNTOS
Comer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Totalmente independiente</li> <li>• Necesita ayuda para cortar carne, el pan, etc.</li> <li>• Dependiente</li> </ul>	10 5 0
Lavarse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Independiente, entra y sale solo del baño</li> <li>• Dependiente</li> </ul>	5 0
Vestirse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Independiente, capaz de quitarse y ponerse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos</li> <li>• Necesita ayuda</li> <li>• Dependiente</li> </ul>	10 5 0
Arreglarse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc.</li> <li>• Dependiente</li> </ul>	5 0
Deposiciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Continente</li> <li>• Ocasionalmente, algún episodio de incontinencia o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas</li> <li>• Incontinente</li> </ul>	10 5 0
Micción	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Continente, o es capaz de cuidarse de la sonda</li> <li>• Ocasionalmente, máximo un episodio de incontinencia en 24 h, necesita ayuda para cuidar de la sonda</li> <li>• Incontinente</li> </ul>	10 5 0
Usar el retrete	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Independiente para ir al váter, quitarse y ponerse la ropa</li> <li>• Necesita ayuda para ir al váter, pero se limpia solo</li> <li>• Dependiente</li> </ul>	10 5 0
Trasladarse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Independiente para ir del sillón a la cama</li> <li>• Mínima ayuda física o supervisión</li> <li>• Gran ayuda pero es capaz de mantenerse sentado sin ayuda</li> <li>• Dependiente</li> </ul>	15 10 5 0
Deambular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Independiente, camina solo 50 m</li> <li>• Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 m</li> <li>• Independiente en silla de ruedas sin ayuda</li> <li>• Dependiente</li> </ul>	15 10 5 0
Escalones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Independiente para subir y bajar escaleras</li> <li>• Necesita ayuda física o supervisión</li> <li>• Dependiente</li> </ul>	10 5 0
	TOTAL	

## 10.4 ANEXO 4.

### **MDRD – 4**

$$\text{FG estimado} = 186 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \\ \times (1,210 \text{ si raza negra})$$

### **MDRD - 6**

$$\text{FG estimado} = 170 \times (\text{creatinina})^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times (\text{urea} \times 0,467)^{-0,170} \\ \times (\text{albúmina})^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$$

### **CG**

$$\text{Aclaramiento de creatinina estimado} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso}}{72 \times (\text{creatinina})} \times (0,85 \text{ si mujer})$$